



CSA836177



Organización y
Digitalización CSA Ltda

DGT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-66630

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1,3-DIHIPO-2-ISOCEENOLO, FRACCIONTRILCO, COMPOSICION
FARMACEUTICA DE LOS MISMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ACIDOPCION PREMATURA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BONG-A PHARMACEUTICAL CO. LTD

DOMICILIO

SEUL COREA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADETA SAPIENTE

22. BOGOTÁ, D.C.

AS: 113.938		PETITORIO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		 No. 10-066630- -00000-0000 Fecha: 2010-06-02 17:00:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PAIENTEIIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 102	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE	Nombre: DONG-A PHARMACEUTICAL. CO., LTD Dirección: 252 yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seúl 130-072, Corea Nacionalidad o Domicilio: Corea Lugar de Constitución: Corea Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 – 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 80.410.337 TP 57492
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).			
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Yeong Geon LEE, Soo-Jung CHOI, Tae-Hyung KANG, Mi-Jeong SEO, Chang-Tong SHIN, Kyung-Seok LEE, Gook-Jun AHN, Seul-Min CHOI, Yong-Duck KIM, Dong-Hwan KIM, Kyung-Hoo KALIS, Hyun-Joo SHIM, Dong-Sung KIM, Byoung-Oh AHN, Moo-Hi YOO. Dirección: #224-104 Chungmujugong Apt. Geumjeong-dong Gunpo-si Gyeonggi-do 435-050, KR; #201-1201 Jung-anheights Apt. 1282 Sanggye-dong Nowon-gu Seoul 139-200, KR; #1001-905 Cheongsolshamang Apt. 676-23 Naebalsan-2dong Gangseo-gu Seoul 157-282, KR; #456-3 Sanggak-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-905, KR; #/5 354 Geumho-dong 1-ga Seongdong-gu Seoul 123-091, KR; #102-2002 Minsokmaeulssangyong Apt. Eora-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-954, KR; #2702-406 Baekhyeonmaeuljugong Apt. Dongbaek-Dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-911, KR; #149-1906 Hwanggoljugong Apt. Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-740, KR; #503-201 Sinnamusiljugong Apt. 904-5 Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-470, KR; #1-506 Samgak Apt. Hangangno-1ga Yongsan-gu Seoul 140-011, KR; #714-701 Donga Apt. Salgugol Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 442-470, KR; #124-1902 Dongastcity Apt. Bojeong-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-940, KR; #503-1009 Jugong Apt. Jamsil-dong Songpa-gu Seoul 135-220, KR; #102-201 Baemeunmael Apt. 555 Yeongmun-ri Pogok-eup Cheoin-gu Yongin-si Gyeonggi-do 449-813, KR; #5-801 Woosung Scha Apt. Gaepo-1dong Hwangnam-gu Seoul 135-241, KR (respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Corea		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/KR2003/006446 Fecha 31.10.2003 Publicación Internacional No WO 2009/057974 A3 Fecha 07.05.2009			
6 Título (54): NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1,3-DIHIDRO-5-ISOBENZOFURANCARBONITRILLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PREMATURA			
7 Clasificación Internacional (51): C07D 307/87			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	KR	02.11.2007	10-2007-0111793
	KR	27.10.2008	10-2008-0105439
9 Comprobante de pago No. 10-29.175; 10-29.224; 10-3.235 Fecha 01-06-2010			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

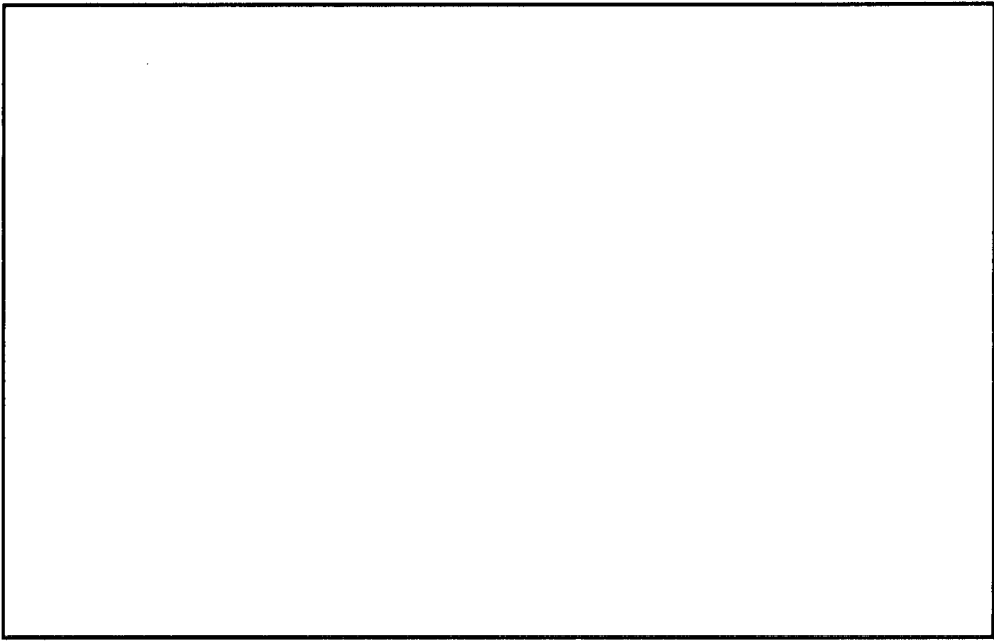
2

10

ANEXOS

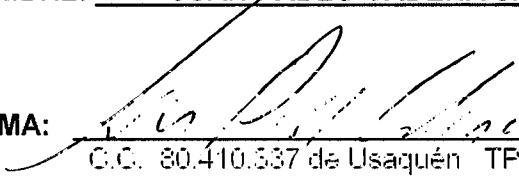
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales.
\$286.000 -(11 *\$26.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.637 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

113938

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 29,175
FECHA : ABRIL 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066630- -00000-0000

Fecha: 2010-06-02 17:00:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	00662271	15/04/2010	44,633,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

113938 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 29,224
FECHA : ABRIL 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066630-00000-0000

Fecha: 2010-06-02 17:00:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662271	15/04/2010	44,633,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 260,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

113930 5

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 3.235
FECHA : ENERO 14 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066630-00000-0000

Fecha: 2010-06-02 17:00:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662072	14/01/2010	59.839.800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	SOLICITUDES	
		54 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	26.000.00
		TOTAL :	\$ 26.000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

6

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 May 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/057974 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 307/87 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/KR2008/006445

(22) International Filing Date: 31 October 2008 (31.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2007-0111783 2 November 2007 (02.11.2007) KR
10-2008-0105439 27 October 2008 (27.10.2008) KP

(71) Applicant (for all designated States except US): DONG-A
PHARMACEUTICAL CO., LTD [KP/KP]; 252
Yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seoul 130-072 (KP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Yeong
Goon [KP/KP]; #224-104 Chungmujugong Apt., Geum-
jeong-dong Gunpo-si, Gyeonggi-do 435-050 (KP).
CHOI, Soo-Jung [KP/KP]; #201-1201 Jung-anheights
Apt. 1282, Sanggye-dong Nowon-gu, Seoul 139-200
(KP). KANG, Tae-Kyung [KP/KP]; #1001-905 Cheong-
solsharmang Apt. 676-23, Naebalsan-2dong Gangseo-gu,
Seoul 157-282 (KP). SEO, Mi-Jeong [KP/KP]; 456-3
Sanggal-dong Giheung-gu Yongin-si, Gyeonggi-do
446-905 (KP). SHIN, Chang-Yong [KP/KP]; 9/5
354 Geumho-dong 1-ga Seongdong-gu, Seoul 133-091
(KP). LEE, Kyung-Seok [KP/KP]; #102-2002 Min-
solmaculssangyong Apt., Bora-dong Giheung-gu Yon-
gin-si, Gyeonggi-do 446-954 (KP). AHN, Gook-Jun
[KP/KP]; #2702-406 Baskhyeonmaeuljugong Apt.,
Dongbaek-Dong Giheung-gu Yongin-si, Gyeonggi-do
446-911 (KP). CHOI, Seul-Min [KP/KP]; #149-1906
Hwanggoljugong Apt., Yeongtong-dong Yeongtong-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 443-740 (KP). KIM, Yong-Duck
[KP/KR]; #503-201 Sinnamusiljugong Apt. 964-5,
Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do
443-470 (KP). KIM, Dong-Hwan [KP/KR]; #1-506

Sangak Apt. Hanganro-1ga Yongsan-gu, Seoul 140-011
(KP). KANG, Kyung-Koo [KP/KP]; #714-701 Donga
Apt. Salgugol, Yeongtong-dong Yeongtong-gu Su-
won-si, Gyeonggi-do 443-470 (KP). SHIM, Hyun-Joo
[KP/KP]; #124-1902 Dongaseocity Apt., Bojeong-dong
Giheung-gu Yongin-si, Gyeonggi-do 446-940 (KP).
KIM, Dong-Sung [KP/KP]; #503-1009 Jugong Apt.
Jamsil-dong Songpa-gu, Seoul 138-220 (KP). AHN,
Byoung-Ok [KP/KP]; #102-201 Baemuru-mae Apt.
555, Yeongmun-ri Pogok-eup Cheoin-gu Yongin-si,
Gyeonggi-do 449-313 (KP). YOO, Moo-Hi [KP/KR];
#5-801 Woosung 3cha Apt. Gaejo-dong Kangnam-gu,
Seoul 135-241 (KP).

(74) Agent: LEE, Won-Hae, 3th Fl. Sung-ji Heights II 642-16,
Yoksam-dong Kangnam-ku, Seoul 135-080 (KP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AQ, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GH, GG, GW, ML, MR, NE, NI, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
16 July 2009

(54) Title: NOVEL 1,3-DIHYDRO-5-ISOBENZOFURANCARBONITRILE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COM-
POSITION THEREOF FOR THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

(57) Abstract: Disclosed herein are novel 1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile derivatives represented by Formula 1, or phar-
maceutically acceptable salts thereof. Also disclosed is a pharmaceutical composition for treating or preventing premature ejaculation
including the compound. The 1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile derivatives have a short half-life and inhibit the ejaculation
process by selectively inhibiting serotonin reuptake via a serotonin reuptake transporter present in a presynaptic neuron. Thus, the
compounds are useful in the treatment and prevention of premature ejaculation.



WO 2009/057974 A3

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
07 de mayo de 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/057974 A3

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 307/87 (2006.01)
- (21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/KR2006/006445
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
31 de octubre de 2006 (31.10.2006)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
10-2007-0111783
02 de noviembre de 2007 (02.11.2007) KR
10-2008-0105439
27 de octubre de 2008 (27.10.2008) KR

- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [KR/KR]; 262 Yongdu-dong Dongdaemun-ku, Seoul 130-072 (KR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los EU):
LEE, Yeong Geon; #224-104 Chungmujugong Apt. Geumjeong-dong Gunpo-si Gyeonggi-do 435-050 (KR). **CHOI, Soo-Jung**; #201-1201 Jungangheights Apt. 1232 Sanggye-dong Nowon-gu Seoul 139-200 (KR). **KANG, Tae-Kyung**; #1001-905 Cheongsolsharmang Apt. 676-23 Naebalsan-2dong Gangseo-gu Seoul 157-282 (KR). **SEO, Mi-Jeong**; 456-3 Sanggal-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-905 (KR). **SHIN, Chang-Yong**; 9/5 254 Geumho-dong 1-ga Seongdong-gu Seoul 132-091 (KR). **LEE, Kyung-Seok**; #102-2002 Minsokmaeulssangyong Apt. Bora-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-954 (KR). **AHN, Gook-Jun**; #2702-406 Baekhyeonmaeuljugong Apt. Dongbaek-Dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-911 (KR). **CHOI, Seul-Min**; #149-1906 Hwanggoljugong Apt. Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-740 (KR). **KIM, Yong-Duck**; #

503-201 Sinnamusiljugong Apt. 964-5 Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-470 (KR). **KIM, Dong-Hwan**; #1-506 Samgak Apt. Hangangno-1ga Yongsan-gu Seoul 140-011 (KR). **KANG, Kyung-Koo**; #714-701 Donga Apt. Salgugol Yeongtong-dong Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-470 (KR). **SHIM, Hyun-Joo**; #124-1902 Dongasolecity Apt. Bojeong-dong Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-940 (KR). **KIM, Dong-Sung**; #503-1009 Jugong Apt. Jamsil-dong Songpa-gu Seoul 138-220 (KR). **AHN, Byoung-Ok**; #102-201 Baemeuru-mael Apt. 555 Yeongmun-ri Pogok-eup Cheoin-gu Yongin-si Gyeonggi-do 449-812 (KR). **YOO, Moo-Hi**; #5-801 Woosung 2cha Apt. Gaepo-1dong Hwangnam-gu Seoul 135-241 (KR).

- (74) Agente: **LEE, Won-Hee**; 8th Fl. Sung-ji Heights II 642-16, Yoksam-dong Hwangnam-ku, Seoul 135-080 (KR).

- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LC, LF, LP, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MC, ME, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SH, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (EW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda.
- antes de la fecha límite de expiración para reivindicaciones modificadas y a ser publicado nuevamente en el evento de recibirlas.

- (88) Fecha de publicación del reporte internacional de búsqueda: 16 de julio de 2009

(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1,3-DIHIRO-5-ISOBENZOFURANACARBONITRILLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PREMATURA

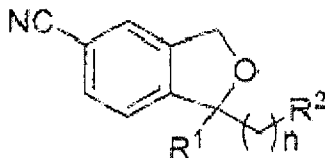
(57) Resumen: En la presente invención se describen novedosos derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofuranarbonitrilo representados por la siguiente Fórmula 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describe una composición farmacéutica para tratar o prevenir la eyaculación prematura que incluye el compuesto. Los derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofuranarbonitrilo tienen una corta vida media e inhiben el proceso de eyaculación inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina vía un transportador de recaptación de serotonina presente en una neurona presináptica. De este modo, los compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de la eyaculación prematura.

NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1,3-DIHIDRO-5-
ISOBENZOFURANCARBONITRILO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS
MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PREMATURA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo representados por la siguiente Fórmula 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la eyaculación prematura que comprende los mismos como ingrediente activo.

Fórmula 1



TÉCNICA ANTERIOR

Existen varios conceptos respecto a la eyaculación prematura. Falta una definición universalmente reconocida de la eyaculación prematura. De acuerdo con DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Text Revision), define la eyaculación prematura como el principio persistente o recurrente del

orgasmo y la eyaculación con una mínima estimulación sexual antes, durante, o muy poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee.

La eyaculación prematura es reconocida como el desorden sexual masculino más común, que afecta a aproximadamente el 30% de los hombres. Esta proporción frecuente es tres veces mayor que la disfunción eréctil (Int J. Impot Res 2005 17:39-57). La disfunción eréctil es común en hombres de edad media así como en hombres mayores, mientras que la eyaculación prematura ocurre en hombres de todas las edades y tiene un impacto nocivo en la calidad de vida. La eyaculación prematura está generalmente clasificada como primaria o secundaria. La forma primaria se aplica a los hombres que han tenido la condición desde que fueron capaces de funcionar sexualmente (es decir, posterior a la pubertad). La eyaculación prematura primaria (EP) está asociada con los cambios de los neurotransmisores, que están involucrados en una variedad de acciones fisiológicas. La EP secundaria se considera cuando un individuo ha estado en condiciones de controlar su eyaculación y no tuvo problemas antes pero luego no es capaz de hacerlo debido al estrés mental, disfunción eréctil, prostatitis, uretritis o administración de fármaco.

Las dos causas principales que contribuyen a la eyaculación prematura son factores biológicos y psicogénicos.

Los factores biológicos incluyen hipersensibilidad penil, hiperexcitabilidad del reflejo eyaculatorio, capacidad de excitación sexual incrementada, endocrinopatía, predisposición genética, y disfunción del receptor 5-HT. Los factores de riesgo psicogénico incluyen ansiedad, experiencias sexuales tempranas, técnicas de control eyaculatorio y psicodinámica (J Sex Med 2004 1:58-65).

El proceso eyaculatorio está mediado por una interacción compleja de los neurotransmisores, tales como 5-hidroxitriptamina (5-HT) y dopamina. También se ha mostrado que las neuronas colinérgicas, adrenérgicas, GABAérgicas y oxotocinérgicas están involucradas en la regulación de la eyaculación. De estas, se sabe que la 5-HT juega un papel principal en la regulación de la eyaculación (Urology 2003 61:623-628). Se ha mostrado que el papel completo de la serotonina (5-HT) en la eyaculación es inhibitor (Physiol Behav 2004 83:291-307). La 5-HT liberada en segmentos espinales desde los terminales de los axones que descienden desde la región rostral del núcleo paragigantocelular (nPGi) en el tallo cerebral ejerce un papel inhibitor en la eyaculación (Exp Brain Res 1992 88:313-320). Además, la eyaculación es inhibida cuando la 5-HT es liberada desde las neuronas serotoninérgicas en el área preóptica medial (APOM), que es un área cerebral hipotalámica. (Eur J. Pharmacol 1992 210:121-129). La serotonina es liberada desde las neuronas presinápticas y actúa en los receptores en las neuronas

postsinápticas en las que el receptor de 5-HT_{2C} media los efectos de la serotonina en la eyaculación. Los autorreceptores presinápticos 5-HT_{1B} y somatodendríticos 5-HT_{1A} inducen un control de retroalimentación sobre la liberación de 5-HT y evitan la sobreestimulación de los receptores de 5-HT postsináptico para inhibir la eyaculación. Luego, las moléculas 5-HT presentes en la sinapsis son captadas nuevamente en la neurona presináptica vía el transportador 5-HT, que está localizado en los cuerpos celulares de la neurona presináptica. De esta forma, la 5-HT está implicada en el control de la eyaculación (European Urology 2006 50:454-466).

No hay tratamiento sin fármaco y tratamiento con fármaco para la eyaculación prematura.

El tratamiento sin fármaco para la eyaculación prematura se le denomina igualmente como terapias de la conducta. Los métodos más populares son la técnica de compresión desarrollada por Masters & Johnson (1970) y la técnica stop-start desarrollada por Semans (1956). Sin embargo, hay problemas con las dos técnicas en el sentido de que consumen tiempo y requieren la propia participación de la pareja, conllevando a una dificultad en la práctica y bajos índices de éxito (Contemp Urol 2001 13:51-59).

No hay ningún fármaco aprobado por la FDA Americana para el tratamiento de la eyaculación prematura. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los anestésicos tópicos, uso no clasificado de los antidepresivos, y similares son efectivos para tratar la eyaculación prematura. La crema anestésica tópica más comúnmente usada para desensibilizar la cabeza del pene es la crema o spray EMLA que contiene lidocaína y prilocaína. Se ha demostrado que la formulación de lidocaína-prilocaína es parte efectiva en la eyaculación prematura y para mejorar la satisfacción sexual cuando se aplica 30 minutos antes de la relación sexual, pero causa una sensación penil disminuida y entumecimiento vaginal en la pareja femenina (Int J. Impot Res 2003 15:277-281). Una crema SS domésticamente desarrollada, que se prepara con un extracto de nueve medicinas herbáceas chinas, aumenta significativamente el periodo de latencia de la eyaculación intravaginal (PLEIV) en un ensayo clínico, pero actualmente no se comercializa debido a su baja efectividad y efectos secundarios incluyendo ardor y dolor local (Yonsei Med J 1997 38:91-95).

Los antidepresivos tricíclicos (ATCs) y los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) son actualmente usados sin clasificación. Los ATCs son menos selectivos para la inhibición de la recaptación de serotonina y tienen más efectos secundarios que los ISRSs (Contemp Urol 2001 13:51-59).

Los ISRSs, tales como Fluoxetina, paroxetina, setralina, citalipram y fluvoxamina, han demostrado que son efectivos en el tratamiento de la eyaculación prematura. En particular, la USP 4,136,193 divulga el antidepresivo 1-dimetilaminopropil-1-fenilftalanos, que comprenden el compuesto citalopram que es similar a los compuestos de acuerdo con la presente invención. Cuando se probaron varias dosis y esquemas de administración, la administración diaria continua de ISRS durante un periodo de 2 semanas prolongó el PLEIV en 3-10 minutos y de este modo fue más efectivo en la eyaculación prematura que una única dosificación antes de la relación (J Urol 1998 159:1935-1938).

Sin embargo, el uso a largo plazo de los ISRSs aumenta la incidencia de efectos secundarios tales como vómito, boca seca, somnolencia, libido reducido y falta de eyaculación (J Sex Marital Ther 1999 25:89-101). Con respecto a la efectividad, los ISRSs tienen otra desventaja decisiva de no tener indicación para su uso en el tratamiento de la eyaculación prematura. Más aún, los ISRSs están destinados para uso crónico antes que para un uso a pedido porque una vida media prolongada y un T_{max} prolongado, que es el tiempo para la máxima concentración de plasma, y toma un largo tiempo para que los ISRSs ejerzan sus efectos o eficiencias terapéuticos, y son difíciles de predecir.

Cuando se usan los fármacos de ISRS en combinación con los inhibidores de la oxidasa de monoamina tales como litio, sumatripan y triptofan, existe un riesgo incrementado de síndrome de serotonina con efectos secundarios incluyendo fiebre, delirio, coma, transpiración y desvanecimiento (N Eng J Med 2005 352:1112-1120).

Respecto a esto, mediante la presente invención se realizó una investigación intensa y completa para desarrollar un compuesto que tenga un buen efecto para retardar la eyaculación, una vida media de aproximadamente tres veces más corta y mejor seguridad y de este modo es apropiado para uso a pedido en el tratamiento de la eyaculación prematura. La investigación dio como resultado los descubrimientos de que los novedosos derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen un buen efecto para retardar la eyaculación con una corta vida media, conllevando de este modo a la presente invención.

Divulgación

Problema Técnico

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar novedosos derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo o las sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos y un método para preparar los mismos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para tratar o prevenir la eyaculación prematura, teniendo la composición una vida media corta y un buen efecto para retardar la eyaculación.

Solución Técnica

Para cumplir los objetivos mencionados, la presente invención proporciona novedosos derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Efectos Ventajosos

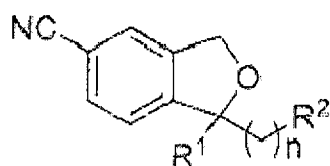
De acuerdo con la presente invención, los derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo tienen una vida media corta e inhiben el proceso de eyaculación prematura inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina vía un transportador de recaptación de serotonina presente en una neurona presináptica. De este modo, la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de la eyaculación prematura.

Mejor Modo

A continuación, la presente invención se describirá detalladamente.

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, representados por la siguiente Fórmula 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Fórmula 1



La presente invención comprende los siguientes derivados.

1) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es un fenilo sustituido o insustituido; o un heterociclilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterocicllilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

2) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es un fenilo sustituido o insustituido; o un heterocicllilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y en caso de que R^1 contenga un sustituyente, el sustituyente es alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , dialquilamina C_1-C_6 o halógeno;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterocicllilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

3) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es un fenilo sustituido o insustituido; o heterocicclilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

4) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es fenilo sustituido con alquiloxi C_1-C_6 ;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterocicclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización preferida de la invención, el R^1 es metoxifenilo;

el R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterocicclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización más preferida de la invención, el R^1 es metoxifenilo;

R^2 es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

5) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es fenilo insustituido o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterocicclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo,

tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización preferida de la invención, el R^1 es fenilo o tolilo insustituido;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización más preferida de la invención, el R^1 es fenilo o tolilo insustituido;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

6) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es fenilo sustituido con dialquilamino C_1-C_6 ;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo,

piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización preferida de la invención, el R¹ es dimetilaminofenilo;

R² es dialquilamino C₁-C₆, o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, bentiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización más preferida de la invención, el R¹ es dimetilaminofenilo;

R² es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

7) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R¹ es tienilo;

R² es dialquilamino C₁-C₆, o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, bentiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo,

72

tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización preferida de la invención, el R^1 es tienilo;

R^2 es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

8) Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R^1 es fenilo sustituido o insustituido con halógeno;

R^2 es un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

En una realización preferida de la invención, el R^1 es fenilo sustituido con halógeno;

R^2 es pirazolilo o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula 1 incluyen sales de adición de ácido formadas con un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido acético. Ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, cloruro, dicloruro, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butine-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, y mandelato. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellos formados con ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico y ácido maleico.

Los ejemplos particularmente preferidos del compuesto de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente

invención incluyen los siguientes:

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

75

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-

26

tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

27

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-

28

dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

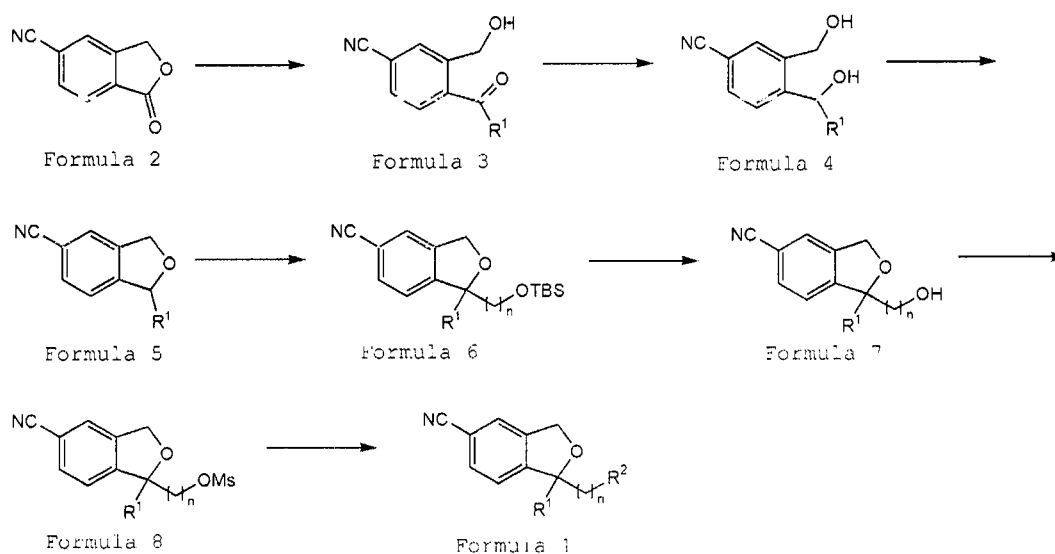
clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo; y
clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El presente método se muestra en el siguiente Esquema de Reacción 1.

Esquema de Reacción 1



El compuesto de la Fórmula 1, de acuerdo con la presente invención, según se muestra en el Esquema de

30

Reacción 1, puede prepararse a través de una serie de etapas de un compuesto 5-cianoftalimida de la Fórmula 2. En el Esquema de Reacción 1, R^1 , R^2 y n son igual como se define en la Fórmula 1.

El método comprende:

1) preparar un compuesto de la Fórmula 3 haciendo reaccionar el compuesto 5-cianoftalimida de la Fórmula 2 con R^1MgBr (etapa 1);

2) preparar un compuesto de la Fórmula 4 mediante reacción por reducción del compuesto de la Fórmula 3 (etapa 2);

3) preparar un compuesto de la Fórmula 5 mediante reacción por ciclación del compuesto de la Fórmula 4 (etapa 3);

4) preparar un compuesto de la Fórmula 6 introduciendo un grupo alquilo en posición 1 del compuesto de la Fórmula 5 (etapa 4);

5) preparar un compuesto de la Fórmula 7 desprotegiendo el compuesto de la Fórmula 6 (etapa 5);

6) preparar un compuesto de la Fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula 7 con metanosulfonilcloruro (etapa 6);

7) preparar un compuesto de la Fórmula 1 mediante reacción por sustitución del compuesto de la Fórmula 8 con un grupo R^2 y saltación (con HCl o ácido oxálico) (etapa 7).

Cada etapa del método se describirá en detalle más adelante.

La 5-cianoftalimida de la Fórmula 2 usada como compuesto de inicio en la etapa 1 se puede preparar usando un método conocido (Il Farmaco 2001, 56, 715). En la etapa 1, se realiza la reacción de Grignard con R^1MgBr . Ejemplos de solventes útiles en la reacción incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter, dimetoxietano, y diclorometano. Se prefiere el diclorometano. La reacción se realiza a una temperatura entre $0^{\circ}C$ y temperatura ambiental durante 10 a 20 horas.

En la etapa 2, la reacción por reducción se puede realizar usando borohidruro de sodio como un reactivo de reducción. El reactivo de reacción se usa en una cantidad que fluctúa de 0,5 a 3 equivalentes, y preferentemente 2 equivalentes.

En la etapa 3, la reacción por ciclación de la Fórmula 4 se realiza bajo una condición ácida. Ejemplos de los ácidos útiles incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, prefiriéndose el ácido fosfórico.

En la etapa 4, se pueden usar las bases tales como litio diisopropil amina, hidruro de sodio, n-butilamina, metóxido de sodio y t-butoxido de potasio. Se prefiere el hidruro de sodio. Ejemplos de los solventes apropiados incluyen dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidina-2-ona, tetrahydrofurano, y 1,4-dioxano. Se prefiere el dimetilsulfóxido. La reacción se realiza a 50°C a 110°C durante 36 horas.

En la etapa 5, un grupo protector de la Fórmula 6 puede ser removido usando fluoruro de hidrógeno, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o similares. Se prefiere el fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción de desprotección se realiza usando tetrahydrofurano como solvente a temperatura ambiental durante 1 hora.

En la etapa 6, el grupo saliente puede ser introducido en el compuesto de la Fórmula 8 usando metanosulfonilcloruro, p-toluenosulfonilcloruro, triclorometanosulfonilcloruro, o similares. Se prefiere el

metanosulfonilcloruro. La reacción se realiza en presencia de diclorometano como solvente a 0°C durante 1 hora.

En la etapa 7, las bases apropiadas para usar en la reacción de sustitución R^2 incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, e hidróxidos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio e hidróxido de potasio. Se prefiere el carbonato de potasio. Los ejemplos de solventes apropiados para usar en la reacción incluyen dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidina-2-ona, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano, y se prefiere la dimetilformamida. La reacción se realiza a 50°C a 100°C durante 12 a 36 horas para obtener el compuesto objetivo de la Fórmula 1, un derivado de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo. Opcionalmente, el compuesto se hace reaccionar con ácido clorhídrico o ácido oxálico durante 10 a 60 minutos para obtener el derivado de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo en una forma de sal de clorhidrato u oxalato.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención de la eyaculación prematura que comprende el novedoso derivado de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo representado por la Fórmula 1, más adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente

activo, teniendo la composición una vida media corta y un buen efecto inhibidor en la eyaculación.

Los derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo de acuerdo con la presente invención tienen una vida media corta e inhiben el proceso de eyaculación inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina vía un transportador de recaptación de serotonina presente en la neurona presináptica. Los presentes compuestos son de esta manera útiles en el tratamiento y la prevención de la eyaculación prematura.

La composición farmacéutica, que comprende el derivado de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, puede ser usada en formas generales de dosificación farmacéutica. Esto es, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral con la aplicación clínica, prefiriéndose la administración oral en la presente invención. Se puede preparar una formulación con diluyentes o excipientes generalmente usados, tales como rellenos, espesadores, aglutinantes, humectantes, desintegradores y surfactantes.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden incluir tabletas, píldoras, polvos, gránulos y cápsulas, y se preparan mezclando el derivado de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más excipientes, tales como almidón, carbonato de calcio, sucrosa, lactosa y gelatina. Además, las formulaciones sólidas pueden incluir, además de un simple excipiente, un lubricante tal como estearato de magnesio o talco. Las formulaciones líquidas para la administración oral pueden incluir suspensiones, soluciones internas, emulsiones y jarabes. Las formulaciones líquidas pueden incluir, además de los diluyentes simples comúnmente usados, tales como agua y parafina líquida, varios excipientes, que son ejemplificados mediante los humectantes, edulcorantes, aromáticos y preservantes. Las formulaciones para la administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas, y supositorios. Las soluciones o suspensiones no acuosas se pueden preparar con propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres inyectables tales como oleato de etilo. Como una base para los supositorios, se pueden usar Witepsol, macrogol, Tween 61, aceite de cocoa, aceite de laurin y gelatina glicerizada.

La dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende el derivado de 1,3-

dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, puede variar dependiendo del peso, la edad, el género y la dieta del paciente, el tiempo y modo de administración, velocidades de excreción, y la gravedad de la enfermedad. La presente composición se puede administrar en una cantidad efectiva que fluctúa de 0,1 a 1,000 mg, y preferentemente en una dosificación diaria de 10 a 50 mg. La dosificación diaria puede tomarse en una única dosis o puede dividirse en varias dosis.

Modo de la Invención

Una mejor comprensión de la invención se puede obtener a través de los siguientes ejemplos que se establecen para ilustrar, pero no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

La estructura molecular del presente compuesto de la Fórmula 1 se identificó a través de espectroscopia infrarroja, espectroscopia visible de UV, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de masa, y comparación de los valores calculados y experimentales del análisis elemental de un compuesto representativo.

EJEMPLO 1: Preparación de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

37

(compuesto 1)

Etapla 1: Preparación de 3-hidroxiimetil-4-(4-metoxibenzoil)benzonitrilo

Se disolvió 20,0 g (125,6 mmol) de 5-cianoftalimida en 200 Mℓ de diclorometano anhidro. La solución se refrigeró a -78°C, y 188 Mℓ de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1 M en THF, 188 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se elevó a temperatura ambiental y se agitó durante 16 horas, seguido por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida, produciendo de este modo un compuesto amarillo, representado por la Fórmula 3. El compuesto así obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 3.89(s, 3H), 4.60(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.95(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.48(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.86(s, 1H).

Etapla 2: Preparación de 4-{hidroxil(4-metoxifenil)metil}-3-(hidroximetil)benzonitrilo

33,6 g (125.6 mmol) del 3-hidroxiimetil-4-(4-metoxibenzoil)benzonitrilo preparado en la etapa 1 se disolvió en 200 Mℓ de diclorometano y 100 Mℓ de metanol. La

38

solución se refrigeró a 0°C, y se añadió lentamente 9,5 g (251,1 mmol) de borohidruro de sodio.

La mezcla se elevó a temperatura ambiental y se agitó durante 3 horas, seguido por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida, produciendo de este modo un compuesto amarillo representado por la Fórmula 4. El compuesto así obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 3.70(s, 3H), 4.28(dd, $J=14.8$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 4.57(dd, $J=14.8$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 5.37(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.83(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 5.94(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69-7.73(m, 2H), 7.75(s, 1H).

Etapas 3: Preparación de 1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

33,82 g (125,6 mmol) del 4-{hidroxi(4-metoxifenil)metil}-3-(hidroximetil)benzonitrilo preparado en la etapa 2 se disolvió en 150 mL de etilacetato, and se añadió 150 mL de una solución acuosa al 85% de ácido fosfórico a temperatura ambiental. La mezcla se elevó a 80°C y se agitó durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción se

refrigeró nuevamente a temperatura ambiental, y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con 2-propanol para producir 18,0 g de un sólido blanco (producción: 57%).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.73(s, 3H), 5.10(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.27(dd, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 6.91(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.17-7.24(m, 3H), 7.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87(s, 1H).

Etapas 4: Preparación de 1-(3-terc-butildimetilsililoxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

23,0 g (91,3 mmol) de 1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo preparado en la etapa 3 se disolvió en 200 mL de dimetilsulfóxido. 5,5 g (137,0 mmol) de hidruro de sodio se añadió lentamente a la solución a temperatura ambiental. La solución se agitó durante 0,5 hora. Luego se añadió a la mezcla 34,7 g (137,0 mmol) de bromo-1-(terc-butildimetilsilil)propano. La mezcla resultante se elevó a 80°C, se agitó durante 12 horas, y se refrigeró nuevamente a temperatura ambiental. La mezcla de reacción se mezcló con agua, se extrajo con etilacetato, y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró.

El solvente se evaporó bajo presión reducida. EL residuo se purificó usando cromatografía de columna para producir 34,1 g (producción: 88%) del compuesto objetivo amarillento.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 0.06(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.34(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.95(m, 1H), 2.21(m, 1H), 3.57(t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.65(t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 5.16(m, 2H), 6.85(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33-7.35(m, 3H), 7.49(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-hidroxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

34,1 g (80,8 mmol) de 1-(3-terc-butildimetilsililoxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo preparado en la etapa 4 se disolvió en 200 mL de tetrahydrofurano. 121,1 mL (121,1 mmol) de 1 M de tetrahydrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio se añadió gota a gota a la solución a temperatura ambiental, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en etilacetato, y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de columna para producir 15,0 g del compuesto objetivo amarillento (producción: 60%).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.46(m, 1H), 1.55(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.30(m, 1H), 3.59(m, 2H), 3.76(s, 3H), 5.15(m, 2H), 6.83(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31-7.38(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H).

Etapla 6: Preparación de 1-(3-metanosulfoniloxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

15,0 g (48,5 mmol) de 1-(3-hidroxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo preparado en la etapa 5 se disolvió en 200 mL de diclorometano, y se añadió gota a gota a 0°C 7,4 g (72,7 mmol) de trietilamina y 6,7 g (58,2 mol) de metanosulfonilcloruro. Luego la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Una capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 18,2 g del compuesto objetivo amarillo (producción: 79%). El compuesto así obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.64(m, 1H), 1.71(m, 1H), 2.19(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.94(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.20(m, 2H), 5.15(m, 2H), 6.84(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H).

42

Etapla 7: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo
(compuesto 1)

18,2 g (47,0 mmol) de 1-(3-metanosulfoniloxipropil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo preparado en la etapa 6 se disolvió en 300 mL de dimetilformimida, y se añadió a temperatura ambiental 13,0 g (94,0 mmol) de carbonato de potasio y 94,0 mL (188,0 mmol) de 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano. Luego la temperatura de la solución se elevó a 80°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó en etilacetato y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Una capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Después que el solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía de columna para producir 8,3 g (producción: 53%) de un compuesto amarillento, 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.42(m, 1H), 1.55(m, 1H), 2.11-2.31(m, 7H), 2.42(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.20(m, 2H), 5.15(m, 2H), 6.83(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.34(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.59(d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 2: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-

metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato

8,3 g (24,7 mmol) de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo preparado en el Ejemplo 1 se disolvió en 85 ml de etanol, y se añadió lentamente a temperatura ambiental 3,4 g (27,2 mmol) de ácido oxálico. La solución se agitó a temperatura ambiental durante 0,5 hora, y se refrigeró a 0°C y se agitó nuevamente durante 1 hora. La solución se filtró para recuperar el precipitado. El precipitado se lavó con hexano y se secó para producir 7,1 g del compuesto objetivo en forma de un sólido blanco (producción: 67%).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 1.41(m, 1H), 1.49(m, 1H), 2.18(m, 2H), 2.61(s, 6H), 2.95(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 5.19(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.12(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.88(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.68(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.77(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.78(s, 1H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) : 19.3, 36.9, 42.2, 55.0, 56.6, 70.9, 90.2, 110.2, 113.6, 118.6, 122.8, 125.5, 125.9, 131.8, 135.5, 139.6, 149.2, 158.1, 164.1.

EJEMPLO 3: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

8,3 g (24,7 mmol) de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-

(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo
preparado en el Ejemplo 1 se disolvió en 50 Ml de diclorometano, yd 24,7 Ml (49,4 mmol) de 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico se añadió gota a gota a temperatura ambiental. Luego la mezcla se agitó durante 0,5 hora. Después que se descartó la solución, el precipitado se lavó con dietiléter y se secó para producir 8,7 g del compuesto objetivo amarillento (producción: 95%).

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.45(m, 1H), 1.56(m, 1H), 2.24(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.98(m, 2H), 3.70(s, 3H), 5.12(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 10.62(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 19.0, 36.9, 41.8, 41.9, 55.0, 56.3, 70.6, 90.2, 110.2, 113.6, 118.6, 122.9, 125.5, 125.8, 131.7, 135.6, 139.6, 149.2, 158.1.

De acuerdo con el mismo método como se describió en los Ejemplos 1 a 3, los compuestos de los Ejemplos 4 a 68, más adelante, se prepararon usando un reactivo de Grignard, una amina y un ácido correspondiente a cada sustituyente de los compuestos de los Ejemplos 4 a 68.

EJEMPLO 4: Preparación de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

45

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.69 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.13 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H).

EJEMPLO 5: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.67 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.17 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 3H) 9.18 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 24.9, 36.7, 48.3, 55.0, 70.9, 90.1, 110.2, 113.6, 118.0, 119.5, 121.7, 122.9, 125.4, 125.8, 131.7, 134.9, 135.5, 139.6, 149.1, 158.1.

EJEMPLO 6: Preparación de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.62 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.17 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H).

EJEMPLO 7: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.85(m, 2H), 3.71(s, 3H), 4.10(m, 2H), 5.13(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.22(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.89(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.65-7.75(m, 3H), 7.79(s, 1H), 8.95(s, 1H), 14.23(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.1, 44.7, 55.1, 71.1, 89.1, 110.4, 113.7, 118.5, 119.3, 121.8, 122.8, 125.5, 125.7, 131.8, 135.0, 135.1, 139.3, 148.2, 158.2.

EJEMPLO 8: Preparación de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.74(m, 1H), 1.85(m, 1H), 2.03(m, 1H), 2.15(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.09(m, 2H), 5.12(m, 2H), 6.20(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.81(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23-7.29(m, 3H), 7.45(s, 1H), 7.53(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61(s, 1H).

EJEMPLO 9: Preparación de clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.54(m, 1H), 1.63(m, 1H), 2.09(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.04(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.07(d,

47

$J=13.6$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.16(m, 1H), 6.29(m, 1H), 6.85(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.36(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.59-7.75(m, 4H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 25.3, 37.2, 50.9, 55.1, 70.9, 90.3, 105.1, 110.2, 113.6, 118.7, 122.9, 125.5, 125.9, 130.3, 131.8, 135.7, 137.6, 139.7, 149.4, 158.1.

EJEMPLO 10: Preparación de 1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.78(m, 2H), 4.14(m, 2H), 5.18(m, 2H), 6.10(s, 1H), 6.84(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 7.34-7.37(m, 3H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.52(d, $J=8.0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 11: Preparación de clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.72(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.97(m, 2H), 5.15(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.25(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 6.88(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32(s, 1H), 7.47(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.68-7.74(m, 2H), 7.78(s, 1H), 11.82(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.4, 47.1, 55.1, 71.2, 89.2, 105.0, 110.3, 113.7, 118.6, 122.9, 125.5, 125.8, 130.2, 131.8, 135.3, 137.7, 139.4, 149.6, 158.2.

41

EJEMPLO 12: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 2.10-2.48 (m, 10H), 5.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 13: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.43 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.96 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.65-7.85 (m, 3H), 10.69 (brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 18.8, 36.8, 41.7, 41.8, 56.1, 71.0, 90.2, 110.1, 118.3, 122.8, 124.3, 125.3, 126.8, 128.0, 131.6, 139.3, 143.3, 148.5.

EJEMPLO 14: Preparación de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.22 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

EJEMPLO 15: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.66 -2.70(m, 4H), 2.71(s, 3H), 2.87(s, 3H), 5.17(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.24(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.36(m, 2H), 7.57(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.94(s, 1H), 10.75(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 35.0, 42.8, 42.9, 53.4, 72.2, 89.9, 111.5, 119.3, 123.9, 125.3, 126.6, 128.3, 129.3, 132.9, 140.2, 143.6, 148.7.

EJEMPLO 16: Preparación de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.68(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.03(m, 1H), 2.16(m, 1H), 3.91(m, 2H), 5.28(m, 2H), 6.80(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.23-7.39(m, 6H), 7.47(s, 1H), 7.59(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99(s, 1H).

EJEMPLO 17: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.62(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.17(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.15(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.13(d, $J=13.4$

Hz, 1H), 5.19(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.21-7.34(m, 3H), 7.51(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.71-7.79(m, 4H), 9.08(s, 1H), 14.44(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 24.1, 36.0, 47.9, 70.6, 89.3, 109.2, 117.5, 118.9, 121.3, 122.4, 123.7, 124.8, 126.2, 127.5, 131.1, 134.3, 138.5, 142.5, 147.6.

EJEMPLO 18: Preparación de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.69(m, 1H), 2.79(m, 1H), 4.02(m, 2H), 5.16(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.32(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.54(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H).

EJEMPLO 19: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.80(m, 1H), 2.93(m, 1H), 4.22(m, 2H), 5.17(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.26(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56-7.61(m, 3H), 7.68-7.78(m, 4H), 7.82(s, 1H), 9.00(s, 1H), 14.80(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 38.1, 44.5, 71.3, 88.9, 110.7, 118.4, 119.2, 121.8, 122.9, 125.6, 126.4, 128.3, 131.9, 132.0, 135.0, 139.3, 142.3, 147.3.

EJEMPLO 20: Preparación de 1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.74(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.10(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.15(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.27(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32-7.40(m, 5H), 7.46(s, 1H), 7.51(d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 21: Preparación de clorhidrato de 1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 2.75(m, 2H), 3.99(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.18(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.28(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32-7.36(m, 3H), 7.58-7.60(m, 3H), 7.74-7.78(m, 3H), 12.00(brs, 1H).

EJEMPLO 22: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.51(m, 1H), 1.64(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.32(m, 1H), 2.37(s, 6H), 2.56(s, 2H), 5.14(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.19(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.56(d, $J=8.4$ Hz, 1H).

52

EJEMPLO 23: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.46(m, 1H), 1.55(m, 1H), 2.14-2.31(m, 5H), 2.59(s, 6H), 2.99(m, 2H), 5.12(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.70-7.77(m, 3H), 10.82(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 19.0, 20.5, 36.9, 41.8, 56.2, 71.0, 90.4, 110.2, 118.6, 122.9, 124.5, 125.4, 128.8, 131.7, 136.1, 139.5, 140.6, 149.1.

EJEMPLO 24: Preparación de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.26(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.32-2.50(m, 4H), 5.13(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.17(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 25: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 2.24(s, 3H), 2.67(s, 6H),



2.70-2.87(m, 4H), 5.15(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.45(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.74-7.81(m, 3H), 11.13(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 20.6, 34.1, 41.8, 52.5, 71.1, 89.0, 110.6, 118.5, 122.9, 124.4, 125.6, 129.0, 131.9, 136.6, 139.3, 139.7, 148.2.

EJEMPLO 26: Preparación de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.72(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.16(m, 1H), 2.29(s, 3H), 3.97(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.14(m, 2H), 6.84(s, 1H), 7.07(s, 1H), 7.11(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.55(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69(s, 1H).

EJEMPLO 27: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.61(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.16(m, 2H), 2.20(s, 3H), 4.19(m, 2H), 5.09(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.18(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.10(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.64-7.93(m, 5H), 9.24(s, 1H), 15.17(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 20.7, 25.1, 36.9, 48.5, 71.1, 90.4, 110.4, 118.7, 119.6, 121.9, 123.1, 124.6, 125.6,

129.0, 131.9, 135.0, 136.3, 139.8, 140.7, 149.2.

EJEMPLO 28: Preparación de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 2.31(s, 3H), 2.57(m, 1H), 2.74(m, 1H), 3.96(m, 2H), 5.16(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.21(d, J=13.2 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.15(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.44(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.58(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69(s, 1H).

EJEMPLO 29: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 2.23(s, 3H), 2.80(m, 1H), 2.95(m, 1H), 4.11(m, 2H), 5.15(d, J=13.4 Hz, 1H), 5.25(d, J=13.4 Hz, 1H), 7.13(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.44(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 7.70-7.77(m, 3H), 7.78(s, 1H), 9.08(s, 1H), 14.89(brs, 1H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) : 20.6, 40.1, 44.7, 71.2, 89.2, 110.4, 118.6, 119.2, 121.8, 122.9, 124.3, 125.5, 128.9, 131.8, 134.9, 136.5, 139.4, 140.2, 148.1.

EJEMPLO 30: Preparación de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

58

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.79(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.28(s, 3H), 4.20(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.14(m, 2H), 6.26(s, 1H), 7.11(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23-7.35(m, 4H), 7.45(s, 1H), 7.52-7.56(m, 2H).

EJEMPLO 31: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.57(m, 1H), 1.66(m, 1H), 2.09(m, 2H), 2.18(s, 3H), 4.13(m, 2H), 5.06(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.13(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 7.07(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.33(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.58-7.70(m, 4H), 7.79(s, 1H), 13.47(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 20.6, 25.2, 37.1, 50.9, 70.9, 90.4, 105.3, 110.2, 118.7, 122.9, 124.5, 125.4, 128.8, 130.8, 131.8, 136.1, 137.3, 139.7, 140.7, 149.2.

EJEMPLO 32: Preparación de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.29(s, 3H), 2.79(m, 2H), 4.15(m, 2H), 5.19(m, 2H), 6.11(s, 1H), 7.13(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.17(s, 1H), 7.34(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 3H).

EJEMPLO 33: Preparación de clorhidrato de 1-{2-

(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.21 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.13 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.12 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60-7.80 (m, 4H), 11.81 (brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : 20.6, 40.2, 47.1, 71.2, 89.3, 105.2, 110.3, 118.6, 122.9, 124.4, 125.4, 128.9, 130.6, 131.8, 136.3, 137.4, 139.4, 140.4, 148.4.

EJEMPLO 34: Preparación de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.32 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 10H), 2.91 (s, 6H), 5.29 (m, 2H), 6.66 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 35: Preparación de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.41 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.97 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.0$

57

Hz, 2H), 7.28(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77(s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 19.3, 30.7, 36.8, 42.1, 56.6, 70.8, 90.3, 110.0, 112.0, 118.7, 122.8, 125.3, 125.4, 130.9, 131.7, 139.6, 149.3, 149.7, 164.1.

EJEMPLO 36: Preparación de clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.44(m, 1H), 1.52(m, 1H), 2.23(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.69(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.94(s, 6H), 3.00(m, 2H), 5.13(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.70-7.80(m, 3H), 9.91(brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 19.3, 36.8, 41.8, 41.9, 56.2, 71.2, 90.2, 110.5, 112.0, 118.6, 122.9, 125.6, 126.0, 130.9, 131.9, 139.6, 148.4, 149.3.

EJEMPLO 37: Preparación de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.69(m, 1H), 1.80(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.92(s, 6H), 3.92(m, 2H), 5.30(m, 2H), 6.66(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.19-7.23(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.56(d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 38: Preparación de clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.62(m, 1H), 1.72(m, 1H), 2.12(m, 2H), 2.88(s, 6H), 4.15(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.09(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.15(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.82(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.62-7.94(m, 5H), 9.08(s, 1H).

EJEMPLO 39: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.56(m, 1H), 1.73(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.35-2.50(m, 7H), 2.62(m, 2H), 5.19(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.24(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.92-6.95(m, 2H), 7.19(m, 1H), 7.41(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.60(d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 40: Preparación de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.41(m, 1H), 1.59(m, 1H), 2.26(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.62(s, 6H), 2.97(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.16(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.99(m, 1H), 7.12(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.83(s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 19.2, 37.5, 42.1, 56.4, 71.4, 89.2, 110.7, 118.6, 122.7, 122.8, 124.9, 125.7, 127.4, 132.0, 139.3, 148.1, 148.7, 164.3.

EJEMPLO 41: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.45 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.29 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 5.17 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 18.9, 37.5, 41.7, 41.8, 56.1, 71.4, 89.2, 110.7, 118.5, 122.7, 122.8, 124.8, 125.7, 127.3, 132.0, 139.2, 148.1, 148.7.

EJEMPLO 42: Preparación de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.58-2.70 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 5.19 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 43: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

60

isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.60-2.78(m, 8H), 2.82(m, 2H), 5.18(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.02(m, 1H), 7.25(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.42(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.69(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82-7.85(m, 2H), 11.21(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 34.5, 41.8, 41.9, 52.3, 71.4, 87.8, 111.0, 118.4, 122.8, 123.0, 125.3, 125.8, 127.5, 132.2, 138.9, 147.4, 147.3.

EJEMPLO 44: Preparación de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.78(m, 1H), 1.92(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.28(m, 1H), 4.07(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.18(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.25(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.22(m, 1H), 7.32(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.61(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.95(s, 1H).

EJEMPLO 45: Preparación de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.55(m, 1H), 1.75(m, 1H), 2.18(m, 2H), 4.05(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.16(m, 2H), 6.98(m, 1H), 7.06(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.38(d, $J=4.8$ Hz,

1H), 7.41(s, 1H), 7.60(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.34(s, 1H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) : 25.3, 37.6, 47.0, 71.4, 89.2, 110.7, 118.5, 120.4, 122.6, 122.7, 123.8, 124.8, 125.7, 127.3, 132.0, 136.0, 139.2, 148.1, 148.7, 162.7.

EJEMPLO 46: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 1.61(m, 1H), 1.79(m, 1H), 2.21(m, 2H), 4.02(t, J=7.0 Hz, 2H), 5.20(m, 2H), 6.98(m, 1H), 7.08(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.39(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.63(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.81(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 9.09(s, 1H), 14.42(brs, 1H).

¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) : 24.8, 37.3, 48.2, 71.4, 89.1, 110.7, 118.5, 119.5, 121.7, 122.7, 122.8, 124.8, 125.7, 127.3, 132.0, 134.9, 139.2, 148.0, 148.6.

EJEMPLO 47: Preparación de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 2.66(m, 1H), 2.84(m, 1H), 4.07(m, 2H), 5.22(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.28(d, J=13.2 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.96-6.99(m, 2H), 7.07(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.43(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.63(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90(s, 1H).

62

EJEMPLO 48: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.95(m, 2H), 4.16(m, 2H), 5.21(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.22(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.57-7.75(m, 5H), 9.12(s, 1H), 14.94(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.1, 44.5, 71.5, 88.0, 110.8, 118.5, 119.1, 121.8, 122.9, 123.0, 125.1, 125.8, 127.5, 132.0, 134.9, 139.0, 147.2, 148.0.

EJEMPLO 49: Preparación de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.82(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.14(m, 1H), 2.29(m, 1H), 4.26(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.18(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.24(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.93(m, 1H), 7.20(m, 1H), 7.32(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.57-7.61(m, 2H).

EJEMPLO 50: Preparación de clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.56(m, 1H), 1.74(m, 1H),

65

2.16(m, 2H), 4.14(m, 2H), 5.13(m, 2H), 6.26(s, 1H), 6.94(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.53-7.57(m, 2H), 7.73-7.79(m, 2H), 8.27(s, 1H), 13.64(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 25.1, 37.8, 50.8, 71.4, 89.3, 105.3, 110.9, 118.6, 122.6, 122.7, 124.8, 125.7, 127.3, 130.7, 132.0, 137.4, 139.3, 148.2, 148.8.

EJEMPLO 51: Preparación de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.87(m, 2H), 4.22(m, 2H), 5.26(m, 2H), 6.13(s, 1H), 6.92-6.96(m, 2H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.34(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 52: Preparación de clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.83(m, 2H), 4.11(m, 2H), 5.20(m, 2H), 6.19(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.68-7.76(m, 2H), 8.23(s, 1H), 14.18(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.5, 46.9, 71.7, 88.1, 105.4, 110.7, 118.6, 122.8, 122.9, 125.0, 125.7, 127.5, 131.1, 132.0, 133.3, 139.0, 147.5, 148.4.

EJEMPLO 53: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.68(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.14(m, 1H), 3.96(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.12(m, 2H), 6.82(s, 1H), 6.98(m, 2H), 7.05(s, 1H), 7.28-7.38(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64(s, 1H).

EJEMPLO 54: Preparación de clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.62(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.17(m, 2H), 4.15(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.13(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.19(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.15(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.64-7.80(m, 5H), 9.09(s, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 24.9, 36.8, 48.3, 71.0, 90.1, 110.4, 115.0(d, $^2J_{\text{CF}}=21$ Hz), 118.5, 119.5, 121.7, 123.0, 125.5, 126.7(d, $^3J_{\text{CF}}=8$ Hz), 131.9, 134.9, 139.6, 139.7, 148.5, 161.0(d, $^1J_{\text{CF}}=242$ Hz).

EJEMPLO 55: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.79(m, 1H), 2.91(m, 1H), 4.13(m, 2H), 5.15(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.23(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 7.03(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.48-7.51(m, 3H),

7.61-7.68(m, 2H), 9.03(s, 1H).

EJEMPLO 56: Preparación de clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.81(m, 1H), 2.90(m, 1H), 4.10(m, 2H), 5.17(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.25(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.18(m, 2H), 7.56-7.62(m, 3H), 7.76-7.78(m, 3H), 7.81(s, 1H), 8.95(s, 1H), 14.00(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.1, 44.6, 71.3, 89.0, 110.6, 115.1(d, $^2J_{\text{CF}}=21$ Hz), 118.5, 119.2, 121.8, 122.9, 125.6, 126.6(d, $^3J_{\text{CF}}=8$ Hz), 131.9, 135.0, 139.3, 147.6, 162.2(d, $^1J_{\text{CF}}=242$ Hz).

EJEMPLO 57: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.74(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.15(m, 1H), 4.09(m, 2H), 5.10(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.16(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 6.39(s, 1H), 6.97(m, 2H), 7.23-7.35(m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 58: Preparación de clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.55 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 2.12 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.63-7.78 (m, 3H).

EJEMPLO 59: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.76 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 5.16 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 60: Preparación de clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 2.77 (m, 2H), 4.02 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 3H), 12.03 (brs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 40.4, 47.0, 71.3, 89.1, 105.0, 110.5, 115.1 (d, $^2J_{\text{CF}}=20$ Hz), 118.6, 123.0, 125.5, 126.7 (d, $^3J_{\text{CF}}=8$ Hz), 130.1, 131.9, 137.8, 139.4, 139.6 (d, $^4J_{\text{CF}}=3$ Hz), 148.1, 161.1 (d, $^1J_{\text{CF}}=242$ Hz).

EJEMPLO 61: Preparación de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.72(m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.11(m, 1H), 3.97(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.14(m, 2H), 6.83(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.24-7.32(m, 5H), 7.48(s, 1H), 7.57(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66(s, 1H).

EJEMPLO 62: Preparación de clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 1.62(m, 2H), 2.16(m, 2H), 4.14(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.13(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 5.19(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.39(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.71-7.80(m, 4H), 9.08(s, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 24.8, 36.6, 48.3, 71.1, 90.0, 110.5, 118.5, 119.5, 121.7, 123.0, 125.6, 126.6, 128.2, 131.8, 131.9, 134.9, 139.6, 142.5, 148.3.

EJEMPLO 63: Preparación de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 2.60(m, 1H), 2.71(m, 1H), 3.96(m, 2H), 5.15(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.22(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.30-7.41(m, 4H), 7.45(d, $J=8.4$ Hz,

b7

1H), 7.51(s, 1H), 7.60(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.74(s, 1H).

EJEMPLO 64: Preparación de clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 2.81(m, 1H), 2.91(m, 1H), 4.12(m, 2H), 5.17(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.25(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.42(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.57-7.61(m, 3H), 7.68-7.78(m, 3H), 7.82(s, 1H), 8.97(s, 1H), 14.00(brs, 1H).

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) : 40.1, 44.6, 71.4, 89.0, 110.7, 118.5, 119.2, 121.8, 122.9, 125.6, 126.5, 128.3, 131.9, 132.1, 135.0, 139.3, 142.1, 147.3.

EJEMPLO 65: Preparación de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : 1.74(m, 1H), 1.83(m, 1H), 2.03(m, 1H), 2.15(m, 1H), 4.10(m, 2H), 5.10(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.15(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 7.24-7.32(m, 5H), 7.45-7.46(m, 2H), 7.55(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H).

EJEMPLO 66: Preparación de clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 1.59(m, 2H), 2.12(m, 2H),

4.05 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.17 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.52 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : 25.2, 37.1, 50.8, 71.1, 90.2, 105.0, 110.5, 118.6, 122.9, 125.6, 126.6, 128.2, 130.1, 131.9, 133.3, 137.8, 139.6, 142.7, 148.5.

EJEMPLO 67: Preparación de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 2.78 (m, 2H), 4.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

EJEMPLO 68: Preparación de clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.75 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 5.18 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.52-7.79 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : 40.3, 46.9, 71.4, 89.1, 104.9, 110.6, 118.6, 122.9, 125.5, 126.5, 128.3, 129.9, 131.9, 137.9, 139.4, 142.4, 143.8, 147.8.

Las estructuras de los ejemplos 1 a 68 se describen

20

en las siguientes Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Ejemplo	R ¹	n	R ²	sal
1	4-metoxifenilo	3	dimetilamino	
2	"	3	"	Sal de ácido oxálico
3	"	3	"	Sal de HCl
4	"	3	1-imidazolilo	
5	"	3	"	Sal de HCl
6	"	2	"	
7	"	2	"	Sal de HCl
8	"	3	1-pirazolilo	
9	"	3	"	Sal de HCl
10	"	2	"	
11	"	2	"	Sal de HCl
12	fenilo	3	dimetilamino	
13	"	3	"	Sal de HCl
14	"	2	"	
15	"	2	"	Sal de HCl
16	"	3	1-imidazolilo	
17	"	3	"	Sal de HCl
18	"	2	"	
19	"	2	"	Sal de HCl
20	"	2	1-pirazolilo	
21	"	2	"	Sal de HCl
22	4-tolilo	3	dimetilamino	
23	"	3	"	Sal de HCl
24	"	2	"	
25	"	2	"	Sal de HCl
26	"	3	1-imidazolilo	
27	"	3	"	Sal de HCl
28	"	2	"	
29	"	2	"	Sal de HCl
30	"	3	1-pirazolilo	
31	"	3	"	Sal de HCl
32	"	2	"	
33	"	2	"	Sal de HCl

TABLA 2

Ejemplo	R ¹	n	R ²	sal
34	4-dimetilaminofenilo	3	dimetilamino	
35	"	3	"	Sal de ácido

				oxálico
36	"	3	"	Sal de HCl
37	"	3	1-imidazolilo	
38	"	3	"	Sal de HCl
39	2-tienilo	3	dimetilamino	
40	"	3	"	Sal de ácido oxálico
41	"	3	"	Sal de HCl
42	"	2	"	
43	"	2	"	Sal de HCl
44	"	3	1-imidazolilo	
45	"	3	"	Sal de ácido oxálico
46	"	3	"	Sal de HCl
47	"	2	"	
48	"	2	"	Sal de HCl
49	"	3	1-pirazolilo	
50	"	3	"	Sal de HCl
51	"	2	"	
52	"	2	"	Sal de HCl
53	4-fluorofenilo	3	1-imidazolilo	
54	"	3	"	Sal de HCl
55	"	2	"	
56	"	2	"	Sal de HCl
57	"	3	1-pirazolilo	
58	"	3	"	Sal de HCl
59	"	2	"	
60	"	2	"	Sal de HCl
61	4-clorofenilo	3	1-imidazolilo	
62	"	3	"	Sal de HCl
63	"	2	"	
64	"	2	"	Sal de HCl
65	"	3	1-pirazolilo	
66	"	3	"	Sal de HCl
67	"	2	"	
68	"	2	"	Sal de HCl

EJEMPLO DE PRUEBA 1: Evaluación del efecto para
retardar la eyaculación

72

Los compuestos preparados en los ejemplos precedentes fueron evaluados para determinar si tienen un efecto para retardar la eyaculación. La evaluación se realizó usando un modelo animal de acuerdo con un método descrito en Yonezawa et al., Life Sci. 2000, 67(25) p3031-9. Se usaron ratas macho Wistar pesando 240-260 g. Cada compuesto se suspendió en 1% de HPMC, y luego se administró oralmente a cada animal. Después de 60 minutos, los animales fueron anestesiados y asegurados. 20 minutos después, se administró en forma intraperitoneal para-cloroanfetamina (p-PCA) en una dosis de 5 mg/kg para inducir la eyaculación. Luego, se observó la respuesta eyaculatoria a p-PCA en las ratas anestesiadas durante 30 minutos. Se consideró que se fomentó una respuesta eyaculatoria cuando se presentó la contracción rítmica de los músculos bulbocavernosos y la descarga de semen. Se usaron seis o más animales para cada compuesto. Se realizó una prueba de extracto de Fisher para la comparación de la proporción de las ratas con respuesta (ratas que eyacularon) para determinar el significado de la diferencia entre un grupo de tratamiento y un vehículo de control. El tiempo para alcanzar la eyaculación se expresó como una desviación media $\pm$ estándar.

Se descubrió que los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 68 tienen buenos efectos inhibidores en la eyaculación. Los efectos de inhibición de la eyaculación de

23

los compuestos representativos se proporcionan en la siguiente Tabla 3. Cada compuesto de prueba fue administrado a una dosis de 50 mg/kg. Se fomentó la eyaculación en todos los siete animales de un grupo de control. En contraste, la administración de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 68 redujo significativamente el número de las ratas con respuesta. Estos resultados indicaron que los presentes compuestos son muy efectivos en la inhibición de la eyaculación. Como compuesto de control se usó citalopram, que es un fármaco SSRI convencional conocido que tiene efectos que retardan la eyaculación.

TABLA 3

Compuesto	Proporción	Latencia	Compuesto	Proporción	Latencia
Control	7/7	778±344	Ej. 35	0/9	ND
Ej. 1	5/9	1024±256	Ej. 36	2/6	554±77
Ej. 2	0/9	ND	Ej. 37	4/7	950±214
Ej. 3	1/6	1234	Ej. 38	4/7	764±304
Ej. 4	4/9	1300±124	Ej. 39	5/9	854±287
Ej. 5	3/7	986±342	Ej. 40	3/9	876±110
Ej. 6	4/7	889±284	Ej. 41	1/7	702
Ej. 7	5/9	963±304	Ej. 42	4/9	906±275
Ej. 8	4/9	1230±421	Ej. 43	3/7	888±275
Ej. 9	3/7	950±245	Ej. 44	4/7	904±350
Ej. 10	4/9	889±360	Ej. 45	2/9	676±10
Ej. 11	3/7	974±289	Ej. 46	0/7	ND
Ej. 12	4/9	1025±199	Ej. 47	4/7	814±278
Ej. 13	1/6	327	Ej. 48	3/7	904±321
Ej. 14	3/7	1032±451	Ej. 49	5/9	807±301
Ej. 15	4/9	1345±510	Ej. 50	3/7	979±347
Ej. 16	4/9	856±365	Ej. 51	4/7	1042±451
Ej. 17	3/6	949±330	Ej. 52	3/7	869±274
Ej. 18	3/7	691±361	Ej. 53	4/9	1054±320
Ej. 19	5/9	954±275	Ej. 54	5/9	1247±352
Ej. 20	3/7	978±378	Ej. 55	4/7	1450±671
Ej. 21	4/7	799±387	Ej. 56	2/6	606±130
Ej. 22	3/7	830±287	Ej. 57	4/9	951±342
Ej. 23	4/7	967±274	Ej. 58	4/9	850±362

Ej. 24	3/7	1021±367	Ej. 59	3/7	954±287
Ej. 25	4/9	841±254	Ej. 60	4/9	1010±400
Ej. 26	4/7	904±304	Ej. 61	3/7	930±247
Ej. 27	3/7	864±257	Ej. 62	4/7	888±284
Ej. 28	3/7	734±451	Ej. 63	3/7	904±307
Ej. 29	5/9	1054±287	Ej. 64	4/7	1032±299
Ej. 30	3/7	876±300	Ej. 65	5/9	801±401
Ej. 31	3/9	754±401	Ej. 66	4/7	960±350
Ej. 32	4/9	1000±401	Ej. 67	3/7	853±352
Ej. 33	3/7	698±374	Ej. 68	4/9	908±274
Ej. 34	4/9	807±304			

Proporción: Número de animales que responden / número total de animales

Latencia: Tiempo (seg) para mostrar la respuesta eyaculatoria

ND: no determinado

EJEMPLO DE PRUEBA 2: Determinación de las vidas medias de los compuestos en ratas.

Las vidas medias de los presentes compuestos se determinaron de la siguiente manera. Cada compuesto fue administrado oralmente a ratas machos Sprague-Dawley pesando aproximadamente 270 g a una dosis de 10 mg/kg. Se suspendió 5 mg/kg de cada compuesto en metilcelulosa al 0,5% y luego se administró a ratas. Se recolectaron muestras de sangre 0,017, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 5, 7 y 24 horas después de la administración, y se centrifugó a 1,000 rpm durante 3 minutos para separar el plasma. La concentración de cada compuesto en el plasma se determinó usando cromatografía líquida de alto rendimiento, que se realizó con una fase

75

móvil de 10 mM de formato de amonio (pH 3,0) y acetonitrilo (50:50), una columna dC18 atlanis (2,1x100 mm, 3 μ m) y una velocidad de flujo de 0,2 ml/min.

Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla 4. Los presentes compuestos mostraron valores T_{max} (tiempo para alcanzar la máxima concentración de plasma) similares a los de citalopram, que es un fármaco de SSRI convencional para tener efectos para retardar la eyaculación, pero muestran vidas medias tres veces más cortas que la de citalopram. Estos resultados indicaron que los presentes compuestos son rápidamente absorbidos en el cuerpo y rápidamente excretados fuera del cuerpo y de este modo tienen un riesgo menor de incidencia de los efectos secundarios y seguridad mejorada.

TABLA 4

	Citalopram	Ej. 2	Ej. 35	Ej. 40	Ej. 45
$T_{1/2}$ (hora)	3.24	1.28	3.51	1.26	1.06
T_{max} (hora)	0.33	0.33	0.25	0.25	0.25

EJEMPLO DE PRUEBA 3: Evaluación del mecanismo de los presentes compuestos

El mecanismo de los presentes derivados fue investigado evaluando sus efectos inhibidores en los

76

neurotransmisores y la afinidad de aglutinamiento del ligando con los receptores de serotonina.

En primer lugar, los efectos de los presentes compuestos en la captación celular de dopamina, norepinefrina y serotonina fueron evaluados con las líneas celulares CHO-1, MDCK y HEK-293 derivadas de humano. Cada línea celular fue dosificada con 10^{-5} μ M a 10^4 μ M de los compuestos de los Ejemplos 2, 35, 40 y 45, y luego se incubaron con [^{3} H]dopamina, [^{3} H]norepinefrina y [^{3} H]serotonina en regulador. Después de 10 minutos, la cantidad de cada neurotransmisor captada en las células se determinó mediante radioactividad de conteo usando un contador de centelleo líquido (CCL).

Los resultados se proporcionan en la Tabla 5, más adelante. Se descubrió que el presente compuesto no está involucrado en la recaptación de dopamina o norepinefrina, pero se descubrió que actúa selectivamente para la serotonina para inhibir su recaptación.

Además, el aglutinamiento del ligando a los receptores de 5HT1A, 5-HT1B y 5-HT2C y el transportador 5-HT se evaluó con células CHO recombinantes derivadas de humano, células corticales cerebrales derivadas de ratas Wistar, células CHO-K1 recombinantes derivadas de humano, y células HEK-293 recombinantes derivadas de humano. Cada línea celular fue dosificada con 10^{-5} μ M a 10^4 μ M de los compuestos

77

de los Ejemplos 2, 35, 40 y 45, y luego se incubaron con un ligando radiorotulado para el aglutinamiento competitivo. Los ligandos usados fueron [¹²⁵I]Cianopindolol, [³H]Mesulergina y [³H]Paroxetina, respectivamente. El ensayo de aglutinamiento competitivo se realizó en 50 mM de regulador Tris-HCl en 25°C o 37°C, durante 60 a 90 minutos.

El ensayo de radioligando reveló que el presente compuesto está altamente asociado con el receptor de 5-HT_{2C} y el transportador 5-HT. Estos resultados indican que los derivados de 1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo inhiben la respuesta eyaculatoria inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina vía un transportador de recaptación de serotonina presente en una neurona presináptica, uno entre varios mecanismos del sistema nervioso central involucrado en la eyaculación.

TABLA 5

Prueba	Receptores	IC ₅₀ (micromol)			
		Ej. 2	Ej. 35	Ej. 40	Ej. 45
Ensayo de radioligando	5-HT _{1A}	805	1120	967	898
	5-HT _{1B}	>1000	>1000	>1000	>1000
	5-HT _{1C}	7.12	8.98	10.12	8.88
	transportador 5-HT	<0.1×10 ⁻³	1×10 ⁻³	12.5×10 ⁻³	8.7×10 ⁻³
Ensayo de recaptación celular	Dopamina	85.7	100.2	123.5	94.2
	Norepinofrina	36.5	53.2	69.1	67.3
	Serotonina	0.304	0.425	0.531	0.465

EJEMPLO DE PRUEBA 4: Prueba de toxicidad aguda

Para evaluar la seguridad de los presentes derivados en comparación con el fármaco de control, se realizó una prueba de toxicidad aguda con ratas Sprague-

78

Dawley (SD) de 5 semanas de edad. Los presentes derivados y el citalopram se administraron individualmente en forma oral e intravenosa a las ratas SD en una única dosis. Luego, se observó la mortalidad de las ratas. Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla 6.

TABLA 6

	Citalopram		Ej. 2		Ej. 35		Ej. 40		Ej. 45	
	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho
intraveno- samente	30	30	70	70	50	50	50	50	50	50
oralmente	650	650	1000	1000	1000	1000	800	800	1000	1000

Como se muestra en la Tabla 6, la dosis mínima letal de los compuestos de los ejemplos 2, 35, 40 y 45 fueron mayores que la del citalopram. Esto significa que los compuestos de los ejemplos 2, 35, 40 y 45 son más seguros que el citalopram. Especialmente, se descubrió que el compuesto del ejemplo 2 era más de dos veces más seguro que el citalopram.

EJEMPLO DE PRUEBA 5: Prueba de toxicidad

Para evaluar la seguridad de los presentes derivados en comparación con el fármaco de control, se realizó el ensayo hERG (Gen Relacionado con el Éter-a-go-go humano) que es una prueba representativa de la prueba médica de seguridad. Esta prueba fue solicitada al instituto de pruebas MDS Pharma, que realizó esta prueba. Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla 7.

79

TABLA 7

Compuestos	Resultados (IC ₅₀ , µM)
Citalopram	4.9
Ej. 2	19.4
Ej. 35	12.2
Ej. 40	8.7
Ej. 45	10.6

Según se muestra en la Tabla 7, el valor IC₅₀ del ejemplo 3 es aproximadamente tres veces mayor que el del citalopram. Esto significa que las actividades de inhibición del canal de potasio de los presentes derivados son muy bajas, de modo que la posibilidad de causar cardiotoxicidad tal como arritmia es muy pequeña. Por lo tanto, los presentes derivados son mucho más seguros que el citalopram.

EJEMPLO DE PRUEBA 6: Prueba de mutagenicidad

Para evaluar la seguridad de los presentes derivados, se realizó la prueba de mutagenicidad. Se realizaron la prueba de Ames y la prueba de aberración del cromosoma con los ejemplos 2, 35, 40 y 45. Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla 8.

TABLA 8

Prueba	Cepas para pruebas	Concentración	Resultados
Prueba de Ames	Cinco cepas (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537,	8, 40, 200, 1000, 2500, 5000p /placa (en presencia/ausencia de un sistema de activación	negativo

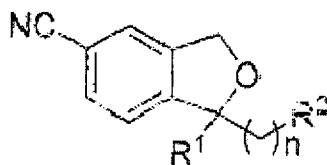
	E.coli WP2 uvrA)	metabólica)	
Prueba de aberración de cromosoma	Célula CHL (Pulmón de Hámster Chino)	75, 150, 300 µg/ml (en ausencia de un sistema de activación metabólica)	negativo

Según se muestra en la Tabla 8, los resultados de los ejemplos 2, 35, 40 y 45 fueron negativos. Por otro lado, se informó que el resultado del citalopram fue positivo en la misma prueba, de modo que se descubrió que los presentes derivados son más seguros que el citalopram.

REIVINDICACIONES:

1. Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde R¹ es un fenilo sustituido o insustituido; o un heterociclilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo;

R² es dialquilamino C₁-C₆, o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

2. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es un fenilo sustituido o

82

insustituido; o un heterociclilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y en caso de que R^1 contenga un sustituyente, el sustituyente es alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 o halógeno;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

3. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un fenilo sustituido o insustituido; o heterociclilo seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo;

R² es dialquilamino C₁-C₆, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

4. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo sustituido con alquiloxi C₁-C₆;

R² es dialquilamino C₁-C₆, o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

5. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde, R¹ es metoxifenilo;

R² es dialquilamino C₁-C₆, o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

6. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es metoxifenilo;

R^2 es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

7. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo insustituido o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

8. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

BS

reivindicación 7, en donde R^1 es fenilo insustituido o tolilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

9. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^1 es fenilo sustituido o tolilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

10. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo sustituido con dialquilamino C_1-C_6 ;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido

o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

11. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^1 es dimetilaminofenilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

12. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^1 es dimetilaminofenilo;

R^2 es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

AT

n es un número entero de 1 a 3.

13. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es tienilo;

R^2 es dialquilamino C_1-C_6 , o un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benztiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

14. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^1 es tienilo;

R^2 es dimetilamino, pirazolilo, o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

15. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo sustituido con halógeno;

88

R^2 es un heterociclilo sustituido o insustituido seleccionado de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, indanilo, benzotiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, tienilo, triazolilo, pirrolilo y furilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

16. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^1 es fenilo sustituido con halógeno;

R^2 es pirazolilo o imidazolilo; y

n es un número entero de 1 a 3.

17. La sal farmacéuticamente aceptable del derivado representado por la Fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal está formada con ácido clorhídrico o ácido oxálico.

18. El derivado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se

selecciona del grupo que consiste de los siguientes compuestos:

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-
1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-
isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-
1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-
isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-
1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-
isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-
dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-
dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-
dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-
(dimetilamino) propil}-1,3-dihidro-5-
isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-
dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-
il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-

isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-

1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

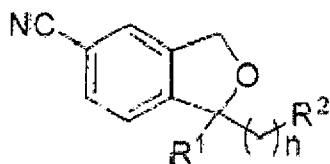
il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-
isobenzofurancarbonitrilo; y
clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-
il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

19. Una composición farmacéutica que comprende el derivado como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un portador farmacéuticamente aceptable.
20. Un método para tratar o prevenir la eyaculación prematura, que comprende administrar, a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente efectiva del derivado como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
21. Un proceso para preparar el derivado como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, el cual comprende:
 - 1) preparar un compuesto de la Fórmula 3 haciendo reaccionar el compuesto 5-cianoftalimida de la Fórmula 2 con R^1MgBr (etapa 1);
 - 2) preparar un compuesto de la Fórmula 4 mediante reacción por reducción del compuesto de la Fórmula 3 (etapa 2);

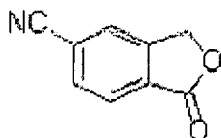
95

- 3) preparar un compuesto de la Fórmula 5 mediante reacción por ciclación del compuesto de la Fórmula 4 (etapa 3);
- 4) preparar un compuesto de la Fórmula 6 introduciendo un grupo alquilo en posición 1 del compuesto de la Fórmula 5 (etapa 4);
- 5) preparar un compuesto de la Fórmula 7 desprotegiendo el compuesto de la Fórmula 6 (etapa 5);
- 6) preparar un compuesto de la Fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula 7 con metanosulfonilcloruro (etapa 6);
- 7) preparar un compuesto de la Fórmula 1 mediante reacción por sustitución del compuesto de la Fórmula 8 con un grupo R^2 y reacción por clorinación (etapa 7):

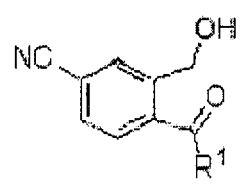
[Fórmula 1]



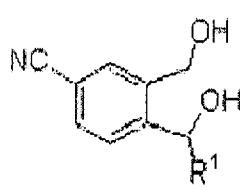
[Fórmula 2]



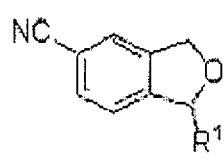
[Fórmula 3]



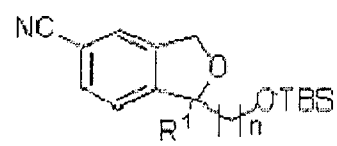
[Fórmula 4]



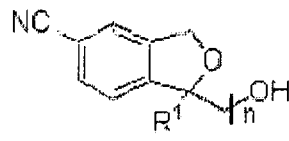
[Fórmula 5]



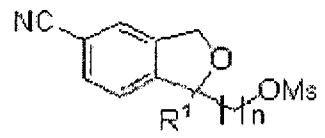
[Fórmula 6]



[Fórmula 7]



[Fórmula 8]



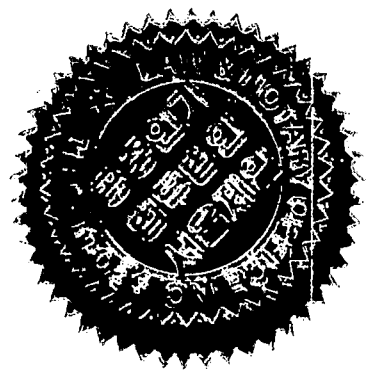
97

[제41호 서식]

3664

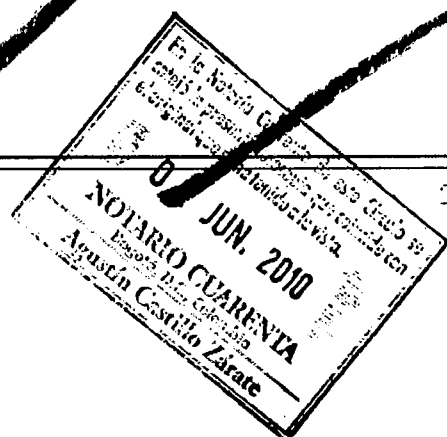
Registered No. 2007 -

NOTARIAL CERTIFICATE



Law & Notary Office Inc. Seoul-Jeil

TEL : 568 - 4040



210mm x 297mm 인쇄용지(특급)70g/m²

PODER

Yo (nosotros), **DONG-A PHARMACEUTICAL.CO., LTD.**

domiciliado(s) en, 252 Tongdu-dong Dongdaemun-ku,
Seoul 130-072, Corea

Nombre(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre: Won-Bae KIM
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), **DONG-A PHARMACEUTICAL.CO., LTD.**

domiciled in, 252 Tongdu-dong Dongdaemun-ku, Seoul
130-072, Korea

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority, in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

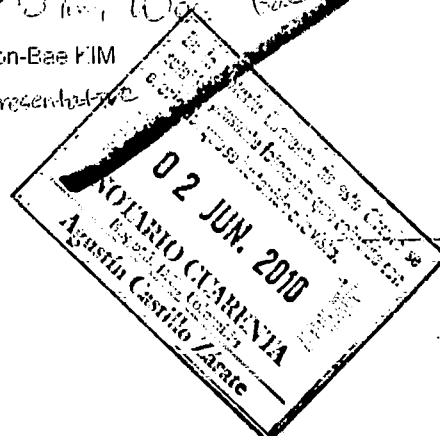
Granted and signed

this 23rd day of Nov. 2007

Signature: Won-Bae KIM

Name: Won-Bae KIM

Title: Representative



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí, Won-Bae KIM

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de, DONG-A PHARMACEUTICAL.CO., LTD.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las papeles de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y en(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this day of of personally
appeared before me, Won-Bae KIM

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of, DONG-A PHARMACEUTICAL.CO., LTD.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

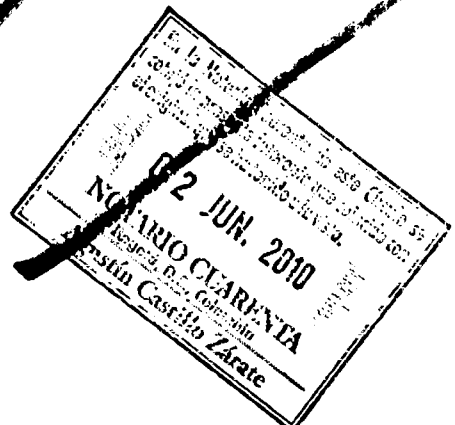
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of personally
appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BEFORE THE COLOMBIAN CONSUL IS
REQUIRED.



등부 2007 년 제 3664 호

Registered No.2007 - 3664

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위 임 강 에 기재된
위임인 동아제약 주식회사
대표이사 김 원 배 의 대리인
박 희 숙 은

Park, Hee Sook
attorney - in - fact of
Kim, Won-Bae / Representative
DONG-A PHARMACEUTICAL C., LTD.
appeared before me and
admitted said principal's
subscription to the attached
POWER OF ATTORNEY.

본직의 면전에서 위 본인이
서명날인 한 것임을 확인하였다.

2007 년 12 월 24 일
이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on
this 24 day of Dec., 2007
at this office.

서울 강남구 역삼동 642번지19호
공증인가 법무법인 서울제일

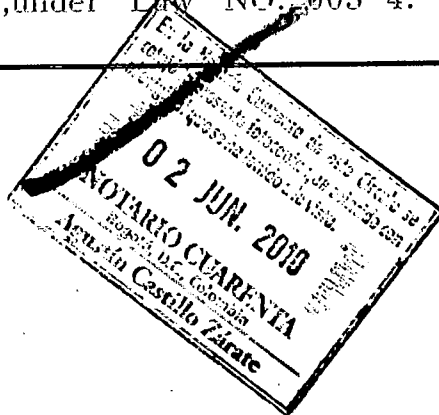
Law & Notary Office Inc. Seoul-Jeil
642-19, Yeoksam-dong, Gangnam-ku
Seoul, Korea.

공증담당변호사

Attorney-at-Law

Jin Seob Kim

This office has been authorized
by the Minister of Justice, the
Republic of Korea, to act as
Notary Public since Feb. 1st
2005, under Law NO.2005-4.



TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por **DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, con domicilio en 252 Yongdu-dong Dongdaemun-kum, Seúl 130-072, Corea.

Registro No. 2007-3664

Certificado Notarial

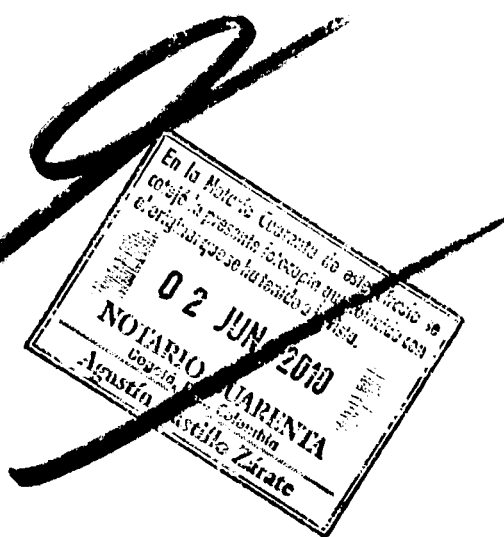
Park, Hee Sook
abogado – de – hecho de
Kim, Won-Bae / Representante de
DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.
se presentó personalmente ante mí, y
admitió la suscripción de dicho principal
al PODER DE ABOGADO anexo.

Lo cual se avala este día 24 de Dec.,
2007 en esta oficina

Law & Notary Office In. Seúl-Jeil 642-19,
Yeoksam-dong, Gangnam-ku Seúl, Corea

_____ (firma)
Abogado
Jin Seob Kim

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro
de Justicia, la República de Corea, para
actuar como Notario Público desde el 11 de
Feb. de 2005 Bajo la Ley No. 2005-4.



102

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Julio de 1961)

1. PAÍS: REPÚBLICA DE COREA
ESTE DOCUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR JIN SEOB KIM
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE CONDADO DE LAW NOTARY OFFICE
INC. SEÚL JEIL

CERTIFICADO

5. EN SEÚL
6. 27/12/2007
7. POR EL MINISTRO DE ASUNTOS EXTERIORES Y COMERCIO
8. NO. 07-01-0017555
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

(FIRMA)
Choo Woo-seuk

Hay un sello que dice:

Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio de la República de Corea





No. 10-066630- -00000-0000

Fecha: 2010-06-02 17:00:19 Dep. 2020 DIP. NULVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CADEIA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.

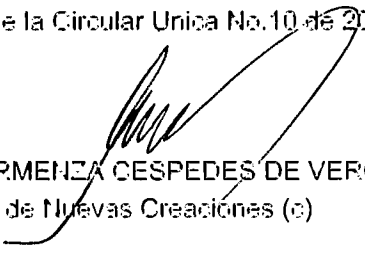
REFERENCIA	Radicación No.	10 066830
	Solicitud internacional	PCT/KR2008/006445
	Fecha inicio fase nacional	02/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07885

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal F) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

18 JUN. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11