

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DIN
1501

Organizacion CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-788835

EXPEDIENTE N°

TÍTULO "BENCIMIDAZOLES UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 235/06 ; A61 K 31/4188

SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

BOGOTÁ, D.C. 9 SEP 2003

PETITORIO



03 078835 00

Radicación : 03078835 00000000 Folios: 247
 Fecha (AMD): 2003-09-09 16:04:20
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre: ABBOTT LABORATORIES Dirección: D377 AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO (72)	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
INVENTOR(ES) (72)	Nombre: COWART, Marlon, D.; BHATIA, Pramila, A.; DAANEN, Jerome, F.; STEWART, Andrew, O.; KOLASA, Teodozyj; ROHDE, Jeffrey, J.; PATEL, Meena, V. y BRIONI, Jorge, D. Dirección: 43 E Dahlia Ln, Round Lake Beach, IL 60073; 1602 Mulberry Drive, Libertyville, IL 60048; 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405; 1289 Thornbury Lane, Libertyville, IL 60048; 118 Walden Lane, Lake Villa, IL 60046; 1615 Washington Street, Evanston, IL 60202; 3183 Prairie Ridge Road, Green Oaks, IL 60048 y 343 Chesterfield, Vernon Hills, IL 60061, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/07791 Fecha: 06/03/02
 Publicación Internacional No. WO 02/088093 A1 Fecha: 07/11/02

6
 Título (54) "BENCIMIDAZOLES UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL"

7 Clasificación Internacional (51) C07D 235/06 ; A61K 31/4183

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	09/03/01	09/803,537
	US	05/06/01	09/874,484
	US	14/12/01	10/017,939

9 Comprobante de Pago No. 03-57.902 Fecha: 19/08/03

10

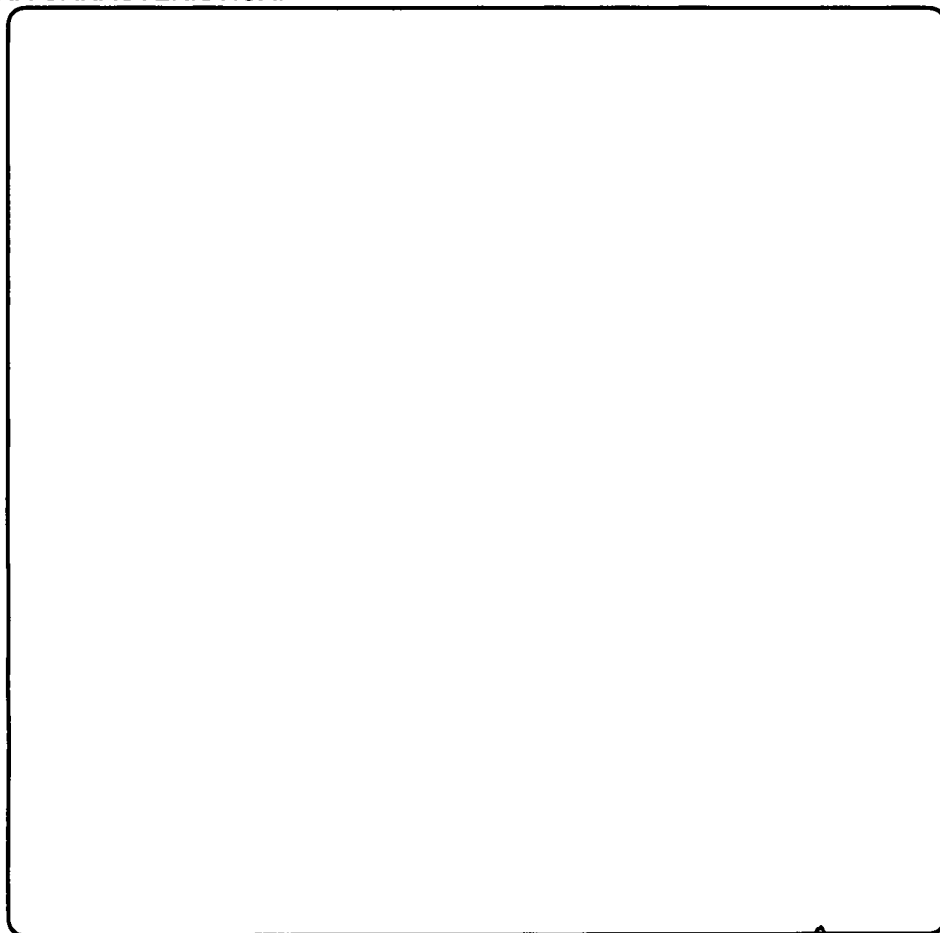
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.700
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Solicitud de Examen Preliminar, Anexo Explicativo de modificaciones y Capítulo Reivindicatorio como fue inicialmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción.

NOTA: El examen preliminar no se presenta junto con la solicitud porque a la fecha dicho examen no ha sido expedido por la Autoridad del Examen Preliminar.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicacion : 03078835 00000000 Folios: 247
Fecha (AMD): 2003-09-09 16:04:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 57,902
FECHA : AGOSTO 19 DE 2003

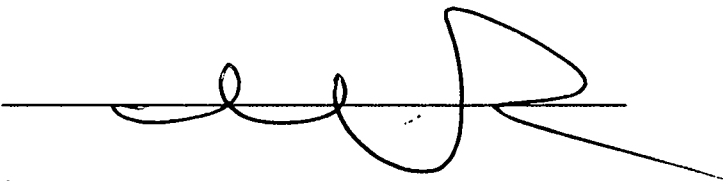
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17323313	19/08/2003	9.264.800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400.000.00
	TOTAL :	\$ 400.000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **ALFONSO LLOREDA CAMACHO** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.700. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 6789.PC.01	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/07791	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/03/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 09/03/2001
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 03 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/07791

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D235/06 A61P15/10 A61K31/4188		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internacional,, WPI Dato, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 94 22839 A (MERCK SHARP & DOHME; KULAGOWSKI JANUSZ JOZEF (GB); LEESON PAUL DAV) 13 de Octubre de 1994 (1994-10-13) reivindicación 1	90-112
P,X	--- ES 2 154 605 A (UNIV MADRID COMPLUTENSE) 1 de Abril de 2001 (2001-04-01) reivindicación 1	90-112
A	--- EP 0 468 884 A (ESTEVE LABOR DR) 29 de Enero de 1992 (1992-01-29) reivindicación 1	90-112
X	--- EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 de Diciembre de 1998 (1998-12-09) reivindicación 1 --- -/--	1-112
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 10 de Septiembre de 2002		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 18/09/ 2002
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2. NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Baston, E

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 02/07791

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 98 31368 A (GREEN RICHARD DAVID; CLARKE ANTHONY (GB); SCHERER LTD R P (GB); JO) 23 de Julio de 1998 (1998-07-23) todo el documento ---	1-112
A	W0 00 23056 A (UNIV MCGILL; KARPATI GEORGE (CA); MOLNAR MARIA JUTKA (CA)) 27 de Abril de 2000 (2000-04-27) todo el documento ---	1-112
A	BIVALACQUA T J ET AL: "FARMACOTERAPIA PARA LA DISFUNCION SEXUAL" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, No. 12, 1 de Diciembre de 2000 (2000-12-01), páginas 484-489, XP004226380 ISSN: 0165-6147 todo el documento ---	1-112

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/07791

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
W0	9422839	A	13-10-1994	AT	160774 T	15-12-1997
				AU	679049 B2	19-06-1997
				AU	6286994 A	24-10-1994
				CA	2159220 A1	13-10-1994
				DE	69407176 D1	15-01-1998
				DE	69407176 T2	02-07-1998
				EP	0691960 A1	17-01-1996
				ES	2109682 T3	16-01-1998
				W0	9422839 A1	13-10-1994
				JP	8508289 T	03-09-1996
ES	2154605	A	01-04-2001	US	5792768 A	11-08-1998
				ES	2154605 A1	01-04-2001
EP	0468884	A	29-01-1992	FR	2665161 A1	31-01-1992
				AT	131822 T	15-01-1996
				AU	638857 B2	08-07-1993
				AU	8128091 A	30-01-1992
				CA	2047880 A1	27-01-1992
				CN	1058404 A,B	05-02-1992
				CS	9102351 A3	15-04-1992
				DE	69115588 D1	01-02-1996
				DE	69115588 T2	20-06-1996
				DK	468884 T5	30-09-1996
				EP	0468884 A1	29-01-1992
				ES	2038074 B1	01-02-1994
				GR	3019352 T3	30-06-1996
				HU	58320 A2	28-02-1992
				HU	9500313 A3	30-10-1995
				JP	4234387 A	24-08-1992
				JP	8032703 B	29-03-1996
				KR	183028 B1	01-05-1999
				MX	9100377 A1	28-02-1992
				NO	912669 A,B	27-01-1992
				NZ	239104 A	23-12-1993
				PL	291247 A1	09-03-1992
				PT	98409 A,B	30-06-1992
				RO	109736 B1	30-05-1995
				RU	2024519 C1	15-12-1994
				US	5182280 A	26-01-1993
				ZA	9105839 A	29-04-1992
EP	0882718	A	09-12-1998	AU	722514 B2	03-08-2000
				AU	1209597 A	28-07-1997
				BR	9612434 A	28-12-1999
				EP	0882718 A1	09-12-1998
				JP	3063162 B2	12-07-2000
				NZ	324834 A	30-11-2001
				US	6166219 A	26-12-2000
				CA	2241186 A1	28-06-1997
				CN	1211238 A	17-03-1999
				HU	9900625 A2	28-06-1999
				WO	9724334 A1	10-07-1997
				JP	2000159749 A	13-06-2000
				TR	9801249 T2	21-10-1998
				US	6352985 B1	05-03-2002
				ZA	9610918 A	08-07-1997
				AU	4400597 A	05-05-1998

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/07791

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0882718	A		W0	9815530	A1	16-04-1998
				ZA	9708998	A	20-04-1998
W0	9831368	A	23-07-1998	AT	211385	T	15-01-2002
				AU	717337	B2	23-03-2000
				AU	5671098	A	07-08-1998
				BG	103570	A	28-04-2000
				BR	9808888	A	03-10-2000
				DE	69803360	D1	28-02-2002
				DK	954314	T3	18-02-2002
				EE	9900288	A	15-02-2000
				EP	0954314	A1	10-11-1999
				ES	2167061	T3	01-05-2002
				W0	9831368	A1	23-07-1998
				HU	0001089	A2	28-11-2000
				JP	2000513736	T	17-10-2000
				NO	993520	A	16-09-1999
				NZ	336436	A	28-07-2000
				PL	334656	A1	13-03-2000
				SK	97299	A3	07-11-2000
				TR	9901669	T2	21-07-2000
				US	2001018069	A1	30-08-2001
W0	0023056	A	27-04-2000	AU	6321899	A	08-05-2000
				W0	0023056	A2	27-04-2000

PATENT COOPERATION TREATY

12

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

WARD, Michael J.
D-377 AP6D
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6050
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year)

18/09/2002

Applicant's or agent's file reference

6789.PC.01

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/ 07791

International filing date
(day/month/year)

06/03/2002

Applicant

ABBOTT LABORATORIES

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sandrine Polenzani

13

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

14

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 6789.PC.01	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 07791	International filing date (day/month/year) 06/03/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/03/2001
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 03 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

16

PCT/US 02/07791

IPC 7 C07D235/06 A61P15/10 A61K31/4188

IPC 7 C07D

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

☒ Patent family members are listed in annex.

*& document member of the same patent family

Baston, E

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/07791

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 31368 A (GREEN RICHARD DAVID ;CLARKE ANTHONY (GB); SCHERER LTD R P (GB); JO) 23 July 1998 (1998-07-23) the whole document ---	1-112
A	WO 00 23056 A (UNIV MCGILL ;KARPATI GEORGE (CA); MOLNAR MARIA JUTKA (CA)) 27 April 2000 (2000-04-27) the whole document ---	1-112
A	BIVALACQUA T J ET AL: "Pharmacotherapy * for erectile dysfunction" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 12, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 484-489, XP004226380 ISSN: 0165-6147 the whole document -----	1-112

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/07791

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9422839	A	13-10-1994	AT 160774 T 15-12-1997
		AU 679049 B2 19-06-1997	
		AU 6286994 A 24-10-1994	
		CA 2159220 A1 13-10-1994	
		DE 69407176 D1 15-01-1998	
		DE 69407176 T2 02-07-1998	
		EP 0691960 A1 17-01-1996	
		ES 2109682 T3 16-01-1998	
		WO 9422839 A1 13-10-1994	
		JP 8508289 T 03-09-1996	
		US 5792768 A 11-08-1998	
ES 2154605	A	01-04-2001	ES 2154605 A1 01-04-2001
EP 0468884	A	29-01-1992	FR 2665161 A1 31-01-1992
		AT 131822 T 15-01-1996	
		AU 638857 B2 08-07-1993	
		AU 8128091 A 30-01-1992	
		CA 2047880 A1 27-01-1992	
		CN 1058404 A ,B 05-02-1992	
		CS 9102351 A3 15-04-1992	
		DE 69115588 D1 01-02-1996	
		DE 69115588 T2 20-06-1996	
		DK 468884 T5 30-09-1996	
		EP 0468884 A1 29-01-1992	
		ES 2038074 B1 01-02-1994	
		GR 3019352 T3 30-06-1996	
		HU 58320 A2 28-02-1992	
		HU 9500313 A3 30-10-1995	
		JP 4234387 A 24-08-1992	
		JP 8032703 B 29-03-1996	
		KR 183028 B1 01-05-1999	
		MX 9100377 A1 28-02-1992	
		NO 912669 A ,B, 27-01-1992	
		NZ 239104 A 23-12-1993	
		PL 291247 A1 09-03-1992	
		PT 98409 A ,B 30-06-1992	
		RO 109736 B1 30-05-1995	
		RU 2024519 C1 15-12-1994	
		US 5182280 A 26-01-1993	
		ZA 9105839 A 29-04-1992	
EP 0882718	A	09-12-1998	AU 722514 B2 03-08-2000
		AU 1209597 A 28-07-1997	
		BR 9612434 A 28-12-1999	
		EP 0882718 A1 09-12-1998	
		JP 3063162 B2 12-07-2000	
		NZ 324834 A 30-11-2001	
		US 6166219 A 26-12-2000	
		CA 2241186 A1 28-06-1997	
		CN 1211238 A 17-03-1999	
		HU 9900625 A2 28-06-1999	
		WO 9724334 A1 10-07-1997	
		JP 2000159749 A 13-06-2000	
		TR 9801249 T2 21-10-1998	
		US 6352985 B1 05-03-2002	
		ZA 9610918 A 08-07-1997	
		AU 4400597 A 05-05-1998	

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/07791

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0882718	A	WO 9815530 A1	16-04-1998
		ZA 9708998 A	20-04-1998
WO 9831368	A	23-07-1998	
		AT 211385 T	15-01-2002
		AU 717337 B2	23-03-2000
		AU 5671098 A	07-08-1998
		BG 103570 A	28-04-2000
		BR 9808888 A	03-10-2000
		DE 69803360 D1	28-02-2002
		DK 954314 T3	18-02-2002
		EE 9900288 A	15-02-2000
		EP 0954314 A1	10-11-1999
		ES 2167061 T3	01-05-2002
		WO 9831368 A1	23-07-1998
		HU 0001089 A2	28-11-2000
		JP 2000513736 T	17-10-2000
		NO 993520 A	16-09-1999
		NZ 336436 A	28-07-2000
		PL 334656 A1	13-03-2000
		SK 97299 A3	07-11-2000
		TR 9901669 T2	21-07-2000
		US 2001018069 A1	30-08-2001
WO 0023056	A	27-04-2000	
		AU 6321899 A	08-05-2000
		WO 0023056 A2	27-04-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

7 de Noviembre de 2002 (07.11.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/088093 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 235/06,
A61P 15/10, A61K 31/4188

(74) Agente: WARD, Michael, J.; et al.; D-377 AP6D, 100 Abbott
Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/07791

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Marzo de 2002
(06.03.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

09/803,537 9 de Marzo de 2001 (09.03.2001) US
09/874,484 5 de Junio de 2001 (05.06.01) US
10/017,939 14 de Diciembre de 2001 (14.12.2001) US

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente
europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; D377
AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050
(US).

Publicado:

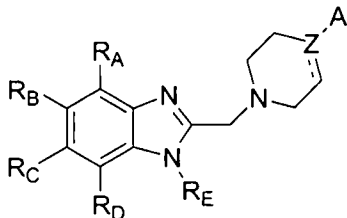
— con reporte de búsqueda internacional.

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(72) Inventor: COWART, Marlon, D.; 43 E Dahlia Ln, Round
Lake Beach, IL 60073 (US). BHATIA, Pramila, A.; 1602
Mulberry Drive, Libertyville, IL 60048 (US). DAANEN,
Jerome, F.; 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405 (US).
STEWART, Andrew, O.; 1289 Thornbury Lane,
Libertyville, IL 60048 (US). KOLASA, Teodozyj; 118
Walden Lane, Lake Villa, IL 60046 (US). ROHDE, Jeffrey,
J.; 1615 Washington Street, Evanston, IL 60202 (US).
PATEL, Meena, V.; 3183 Prairie Ridge Road, Green Oaks,
IL 60048 (US). BRIONI, Jorge, D.; 343 Chesterfield,
Vernon Hills, IL 60061 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "BENCIMIDAZOLES UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se relaciona al uso
de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de la
disfunción sexual y composiciones que contienen compuestos
de fórmula (I) para el tratamiento de la disfunción sexual.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/088093 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 235/06,
A61P 15/10, A61K 31/4188(74) Agents: WARD, Michael, J. et al.; D-377 AP6D, 100 Ab-
bott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/07791

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

09/803,537 9 March 2001 (09.03.2001) US

09/874,484 5 June 2001 (05.06.2001) US

10/017,939 14 December 2001 (14.12.2001) US

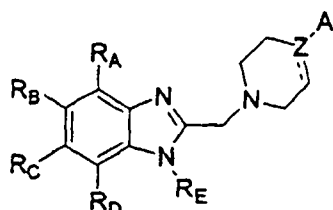
(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
D-377 AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6050 (US).(72) Inventors: COWART, Marlon, D.; 43 E Dahlia Ln,
Round Lake Beach, IL 60073 (US). BHATIA, Pramila,
A.; 1602 Mulberry Drive, Libertyville, IL 60048 (US).
DAANEN, Jerome, F.; 4137 Nantucket Place, Racine, WI
53405 (US). STEWART, Andrew, O.; 1289 Thornbury
Lane, Libertyville, IL 60048 (US). KOLASA, Teodozyj;
118 Walden Lane, Lake Villa, IL 60046 (US). ROHDE,
Jeffrey, J.; 1615 Washington Street, Evanston, IL 60202
(US). PATEL, Meena, V.; 3183 Prairie Ridge Road,
Green Oaks, IL 60048 (US). BRIONI, Jorge, D.; 343
Chesterfield, Vernon Hills, IL 60061 (US).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, 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
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZIMIDAZOLES THAT ARE USEFUL IN TREATING SEXUAL DYSFUNCTION



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the use of compounds of
formula (I) for the treatment of sexual dysfunction and to compositions
containing compounds of formula (I) for the treatment of sexual dysfunc-
tion.

22

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 6789.PC.O1	
International application No. PCT/US02/07791	International filing date (day/month/year) 6 March 2002 (06.03.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 9 March 2001 (09.03.01)	
Title of invention BENZIMIDAZOLES THAT ARE USEFUL IN TREATING SEXUAL DYSFUNCTION			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ABBOTT LABORATORIES Dept. 377/AP6D 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064-6050 United States of America		Telephone No. 847-938-3490	
		Facsimile No. 847-938-2623	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: USA		State (that is, country) of residence: USA	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*WARD, Michael J.
ABBOTT LABORATORIES
DEPT 377, AP6D
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6050
USA

Telephone No.

847-938-3490

Facsimile No.

847-938-2623

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

37,960

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

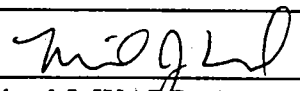
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): Return Receipt Postcard |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


Michael J. WARD, Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

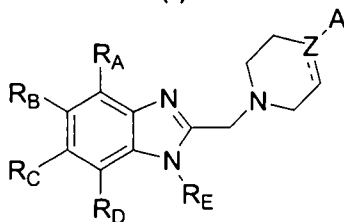
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

BENCIMIDAZOLES ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Uso de compuestos de fórmula (I)



(I)

para el tratamiento de la disfunción sexual y composiciones que contienen compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de la disfunción sexual.

**BENCIMIDAZOLES ÚTILES EN EL TRATAMIENTO
DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL**

Esta solicitud es una continuación parcial de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº: 09/874.484, presentada el 5 de junio, 2001, siendo ésta a su vez una continuación parcial de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº: 09/803.537, presentada el 9 de marzo, 2001.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con el uso de bencimidazoles y con composiciones que contienen estos compuestos para el tratamiento de disfunciones sexuales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Existe evidencia preclínica de que la dopamina (DA) cumple una función en la erección del pene en mamíferos. La estimulación sexual comienza con información sensorial (erótica) que alcanza la corteza cerebral en mamíferos. La corteza cerebral tiene extensas conexiones neuronales con estructuras límbicas, como la amígdala, así como estructuras del mesencéfalo, como la sustancia gris periventricular (PAG) y el hipotálamo. Hay dos núcleos importantes en el hipotálamo que constituyen el área preóptica media (MPOA) y el núcleo paraventricular (PVN). Los núcleos MPOA y PVN cumplen una función crítica en el comportamiento sexual ya que las lesiones bilaterales de estas áreas eliminan por completo la conducta sexual masculina. La vía dopaminérgica incerto-hipotalámica que inerva los núcleos PVN y MPOA se ha asociado con el efecto pro-eréctil de los agentes de DA. La administración sistémica de agonistas de los receptores de DA, como la apomorfina ((6aR) 5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[d,e,g]quinolina-10,11-diol), quinpirol y (-)

3-(3-hidroxifenil)-N-propilpiperidina (3-PPP) facilitan la erección del pene en ratas, un efecto que es bloqueado por el haloperidol, un antagonista central de DA. Dado que el efecto erectogénico no puede ser bloqueado por domperidona, un antagonista periférico de DA, se cree que el efecto proeréctil de los agonistas de DA están mediado centralmente (Andersson K y Wagner G, *Physiology of penile erection*, *Physiol Rev* (1995) 75: 191-236; deGroat W y Booth A, *Neural Control of Penile Erection*, en: *Nervous control of urogenital system*, Vol. 3, (ed. Maggi, C) (1993) págs. 467-524, Hardwood Academic Publishers, Chur, Suiza; y Moreland RB, Nakane M, Hsieh G y Brioni JD, *Prospectives for Pharmacotherapy of Male Erectile Dysfunction*, *Curr Opinion CPNS Invest Drugs* (2000) 2: 283-302).

Hay datos clínicos que también indican que los sistemas DA del CNS cumplen funciones en la regulación de la conducta sexual masculina como lo indica el efecto sexual estimulador de la L-dopa en los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson y el efecto proeréctil de la apomorfina en seres humanos (Morales A, Geaton J, Johnston B y Adams M, *Oral and Topical Treatment of Erectile Dysfunction: present and future*, en: *Urologic Clinics of North America*, (1995) Vol. 22, págs. 879-886; Padma-Nathan H, Auerbach S, Lewis R, Lewand M y Perdok R, *Efficacy and safety of apomorphine SL vs. placebo for male erectile dysfunction* (MED), *Urology* (1999) 161: 214 (resumen 821); y Dula E, Keating W, Siami P, Edmonds A, O'Neil J, *Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction*, *Urology* (2000) 56: 130-135).

Los receptores de DA pertenecen a una superfamilia de receptores proteicos que envían señales a través de la membrana celular por

acoplamiento con proteínas de unión a GTP intracelulares. Se han identificado varias proteínas G (incluyendo Gs, Gq y Gi) que conducen a sucesos intracelulares específicos (Milligan G y Rees S, *Chimaeric G proteins: their potential use in drug discovery*, Trends Pharmacol Sci (1999) 20: 118-124).

Hay cinco receptores DA conocidos que se clasifican en dos grupos, tipo D₁ y tipo D₂. Los receptores tipo D₁ incluyen D₁ y D₅. Los receptores tipo D₂ incluyen D₂, D₃ y D₄ (Missale C, Nash S, Robinson S, Jaber M y Caron M, *Dopamine receptors: from structure to function*, Physiol Rev (1998) 78: 189-225). Los subtipos de receptores de la familia tipo D₁ están acoplados con G_s y pueden activar la adenilato ciclasa. Los subtipos de receptores de la familia tipo D₂ están acoplados con G_i e incrementan el nivel de calcio intracelular e inhiben la adenilato ciclasa.

Los miembros de la familia tipo D₁ son receptores acoplados a G_s que pueden activar la adenilato ciclasa. El receptor D₁ es el receptor de DA más abundante y de más amplia distribución en el CNS, determinado tanto por la expresión de ARNm como por estudios inmunohistoquímicos (Vallone D, Picetti R y Borrelli E, *Structure and function of dopamine receptors*, Neurosci Biobehav Rev (2000) 24: 125-132). Está presente en el cuerpo estriado, en el núcleo acumbens y en el tubérculo olfatorio, así como en el sistema límbico, el hipotálamo y el tálamo. La expresión del receptor D₁ fue descrita en corazón y riñones, y a pesar que no se ha aclarado la función de estos receptores de D₁ periféricos, se ha confirmado su rol en el control de las variables hemodinámicas. El receptor D₅, si bien tiene una mayor afinidad por DA que el receptor D₁, es más escaso en el CNS y no hay evidencia de su expresión fuera del CNS.

Los miembros de la familia tipo D_2 son receptores acoplados a G_i que inhiben la adenilato ciclasa e incrementan los niveles de calcio intracelular. El receptor D_2 es el más abundante de los receptores tipo D_2 y se ha localizado en áreas del cerebro, tales como el cuerpo estriado y la sustancia nigra y en áreas periféricas, tales como corazón, glándula pituitaria y riñón. El receptor D_3 se encuentra en cantidades abundantes en las islas de Calleja con poblaciones de grupos distintivos en las regiones del cuerpo estriado ventral/núcleo acumbens, tubérculo olfatorio, núcleo dentado y corteza estriada (Suzuki M, Hurd Y, Sokoloff P, Schwartz J y Sedwall G, *D₃ dopamine receptor mRNA is widely expressed in human brain*, Brain Res (1998) 779: 58-74).

Se ha descrito la expresión del receptor D_4 mediante hibridación *in situ* de ARN y también con estudios inmunohistoquímicos. Recientemente, se llevaron a cabo estudios que revelaron que la expresión de D_4 es mayor en la corteza entorrinal, núcleo septal lateral, hipocampo y el área preóptica media del hipotálamo (Primus R, Thurkauf A, Xu J, Yevich E, Mcinerney S, Shaw K, Tallman J y Gallagher D, *Localization and characterization of dopamine D₄ binding sites in rat and human brain by use of the novel D₄ receptor-selective ligand [³H]NGD 94-1*, J Pharmacol Exp Ther (1997) 282: 1020-1027). La localización de D_4 es distinta de la distribución de D_2 en el cerebro, ya que los receptores D_2 son más abundantes en las áreas estriadas. La expresión de los receptores D_4 en el MPOA del hipotálamo es importante en la facilitación de la erección del pene en vista de la función del hipotálamo como un área de integración entre la corteza y las vías medulares. No se puede descartar la participación de los receptores D_4 en otras regiones del CNS, como la región talámica, subtalámica y espinal.

En la Patente de EE.UU. N°: 3.472.854 de Sterling se describen compuestos de bencimidazol que son de utilidad como tranquilizantes, sedantes, relajantes de la musculatura esquelética, agentes adrenolíticos, agentes hipotérmicos, anti-convulsivantes, agentes hipotensivos y agentes cardiovasculares.

Sule et al. describieron bencimidazoles 2-(N4-sustituido-N1-piperazinil)metil-5-(o 6) sustituidos con actividad potencial como anti-helmínticos. En particular, la referencia describe la síntesis de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, aunque el compuesto no se consideró efectivo como anti-helmíntico. Bull. Haffkine Inst., 1978, 6(2), 62-64.

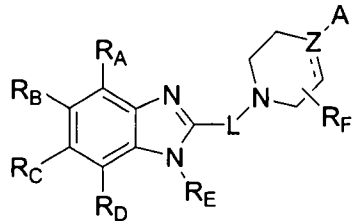
En la Patente de EE.UU. N°: 5.792.768 de Merck Sharp y Dome se describen compuestos bencimidazol como antagonistas de D₄ y de utilidad como agentes antipsicóticos.

En la Patente de EE.UU. N°: 5.714.498 de Merck Sharp y Dome se describen compuestos bencimidazol como ligandos D₄ de utilidad para los trastornos del sistema de la dopamina, incluyendo esquizofrenia, depresión, náuseas, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, trastornos de la función hipotalámica-pituitaria, trastornos del sistema gastrointestinal superior, abuso de drogas, antipsicóticos así como trastornos cardiovasculares.

La presente invención identifica un uso terapéutico para los bencimidazoles de fórmula (I) en el tratamiento de las disfunciones sexuales en mamíferos. Más específicamente, estos compuestos son de utilidad en el tratamiento de las disfunciones sexuales incluyendo, pero sin limitaciones, la disfunción eréctil masculina (MED).

RESUMEN DE LA INVENCION

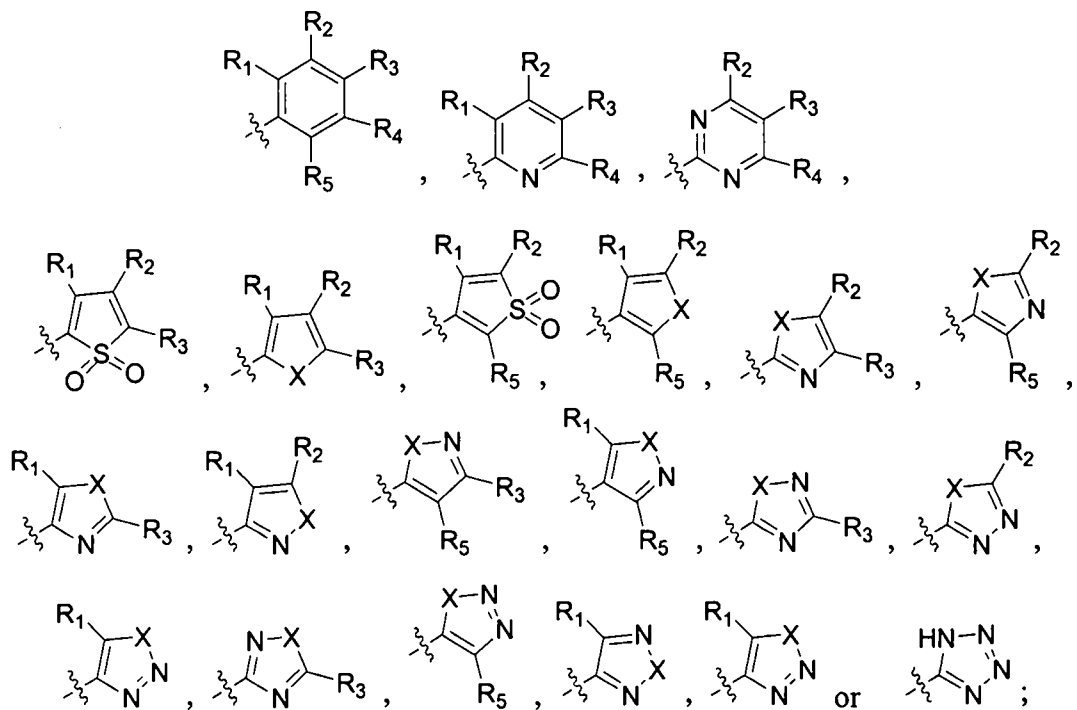
La presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero, en particular en seres humanos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, donde

A se selecciona entre



X se selecciona entre NH, O o S;

L se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂CH₂;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$, (NZ_1Z_2) carbonilo o (NZ_1Z_2) sulfonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o formilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ o (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_E se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_F se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

Z se selecciona entre N, C o CH; y

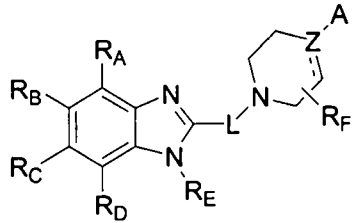
--- es un enlace cuando Z es C y --- está ausente cuando Z es N o CH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias bibliográficas citadas en la memoria descriptiva se incorporan en su totalidad a la misma a modo de referencia.

En su realización principal, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero, en particular en

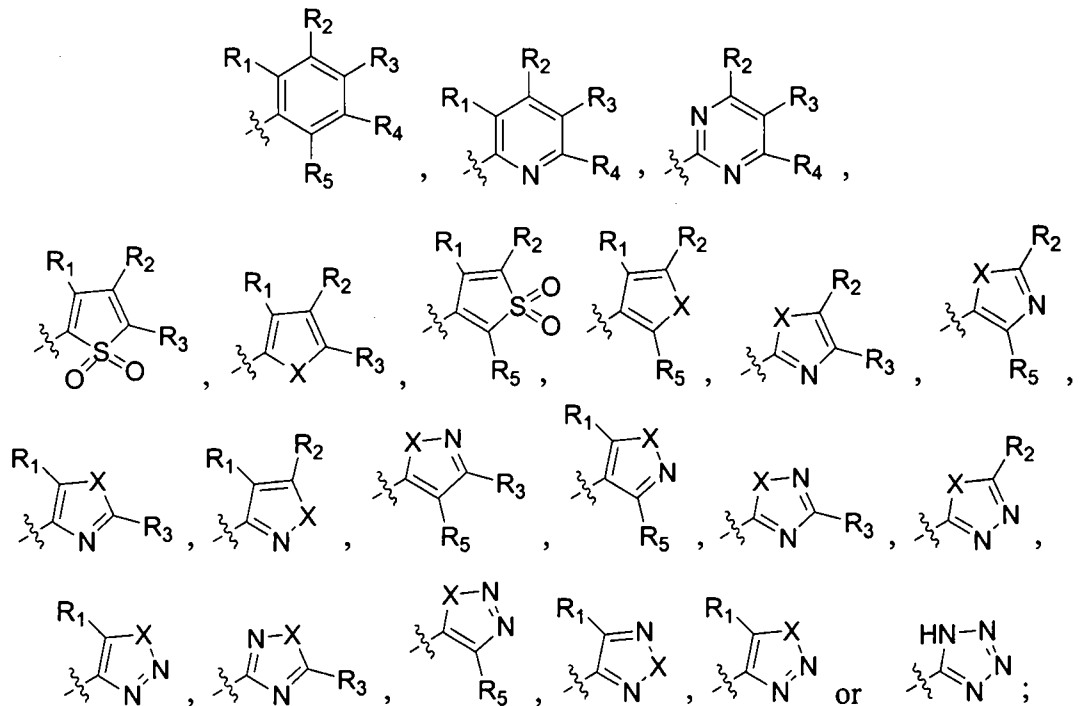
seres humanos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I)



(1)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo,
donde

A se selecciona entre



X se selecciona entre NH, O o S;

L se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alqueno, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano,

formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ o (NZ_1Z_2) carbonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o formilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ o (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_E se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_F se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

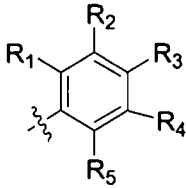
Z se selecciona entre N, C o CH; y

--- es un enlace cuando Z es C y --- está ausente cuando Z es N o CH.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; y L y A tienen los valores definidos en la fórmula (I).

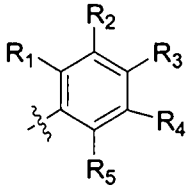
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno

independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; A es



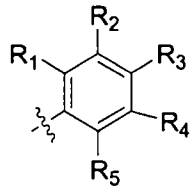
; y L, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH₂; Z es N; --- está ausente; A es



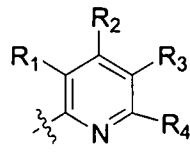
; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno; y R₁ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH₂; Z es N; --- está ausente; A es



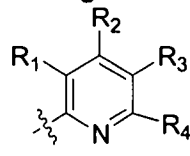
; R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno; y R_3 tiene los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; A es



; y L, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los valores definidos en la fórmula (I).

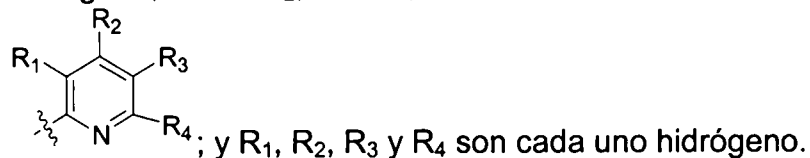
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es



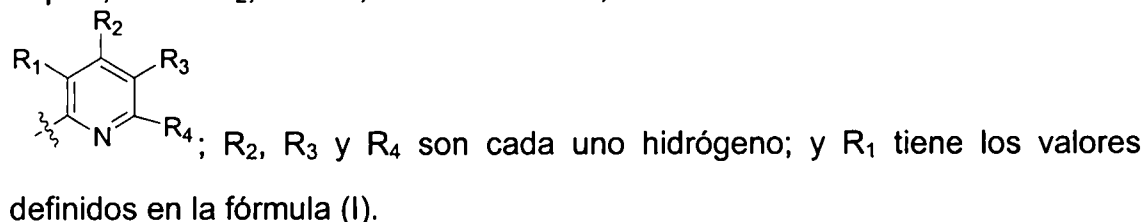
; R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno; y R_1 tiene los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un

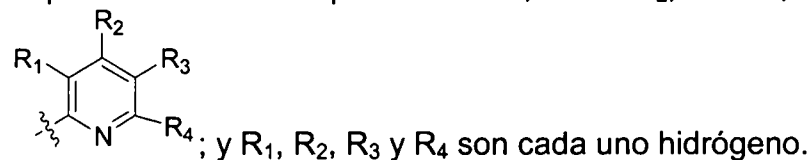
compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C , R_D , R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es



En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; R_F es alquilo; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es

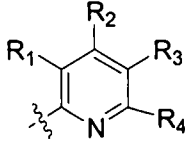


En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; R_F es alquilo donde dicho alquilo es metilo; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es



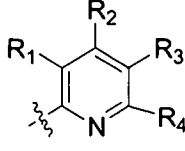
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un

compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; A es



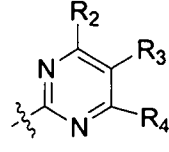
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o hidroxil; y L tiene los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es



R_1 , R_2 y R_4 son cada uno hidrógeno; y R_3 es hidroxil.

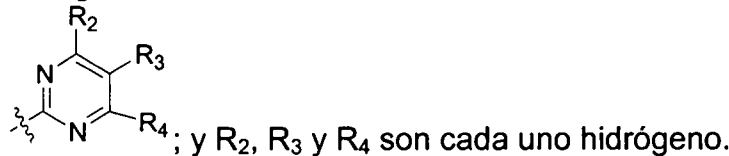
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; A es



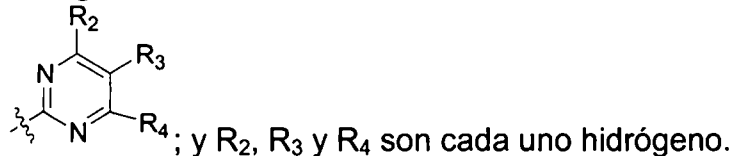
y L , R_2 , R_3 y R_4 tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar

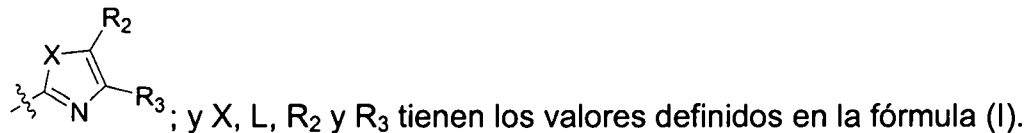
a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es



En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C , R_D , R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N; --- está ausente; A es

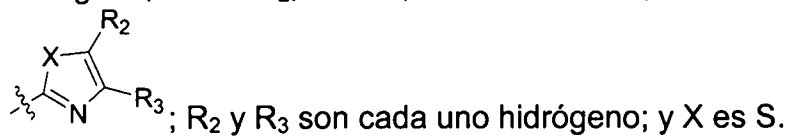


En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es N; --- está ausente; A es

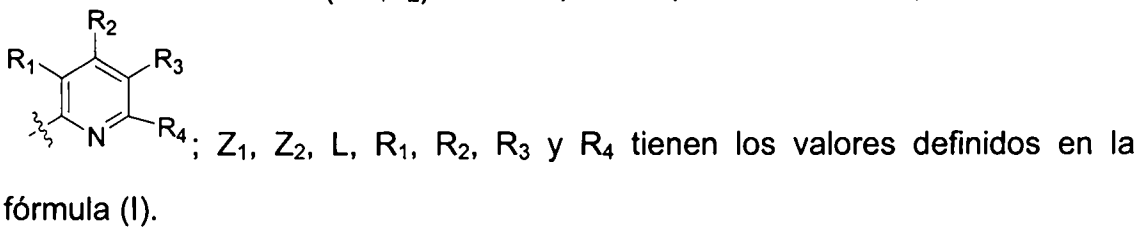


En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un

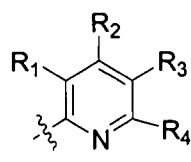
compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N ; --- está ausente; A es



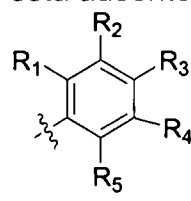
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y halógeno; R_E se selecciona entre alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ_1Z_2) carbonilo; Z es N ; --- está ausente; A es



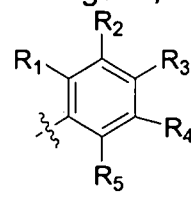
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E se selecciona entre alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, (NZ_1Z_2) carbonilo, o heterociclocarbonilo donde la porción heterociclo de dicho heterociclocarbonilo es pirrolidinilo; R_F es hidrógeno; L es CH_2 ; Z es N ; --- está ausente; A es

; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno; y Z₁, Z₂ y R₁ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es CH; --- está ausente; A es

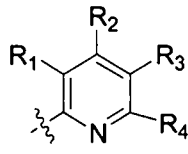
; y L, R₁, R₂, R₄, R₄ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH₂; --- está ausente; Z es CH; A es

; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno; y R₁ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

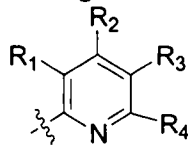
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar

a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es CH; --- está ausente; A es



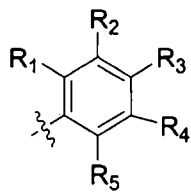
; y L, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; --- está ausente; Z es CH; A es



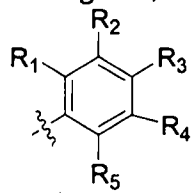
; R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno; y R_1 tiene los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es C; --- es un enlace; A es



; y L, R₁, R₂, R₄, R₄ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH₂; Z es C; --- es un enlace; A es



; R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno; y R₁ y R₅ tienen los valores definidos en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

- 2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
- 5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol bis((L)tartrato).

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
 2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-

2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y

la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-{{4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-{{4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-{{4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-{{4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-{{4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-{{4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-[[4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-{{4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-[[2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-{{(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 2-{{(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
 N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-{{4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso

farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un

inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incluye, no taxativamente, sildenafil o vardenafil.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y

la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

- 2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
- 5,7-dibromo-2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 5-fluoro-2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol bis((L)tartrato) en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción sexual que incluye la disfunción sexual masculina y la disfunción sexual femenina en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

- 2-{{4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
- 5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 2-{{4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il}metil}-1H-bencimidazol;

isobutilo 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato) de 2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[[4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo masculino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
 2-{[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-{[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-{[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-{[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;
 2-{[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
 2-{[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-{[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
 N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-{[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a

dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de la anorgasmia en seres humanos de sexo femenino, insuficiencia de la erección clitorica, inflamación vaginal, dispareunia, o vaginismos en un ser humano de sexo femenino que comprende administrar a dicho ser humano de sexo femenino que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de 6-[4-(1H-

bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de fórmula (I) donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida;

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

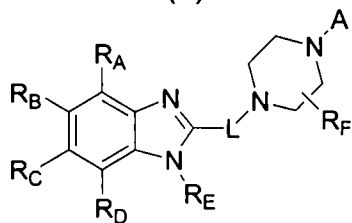
En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-

bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una afección seleccionada entre trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz en términos terapéuticos de 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

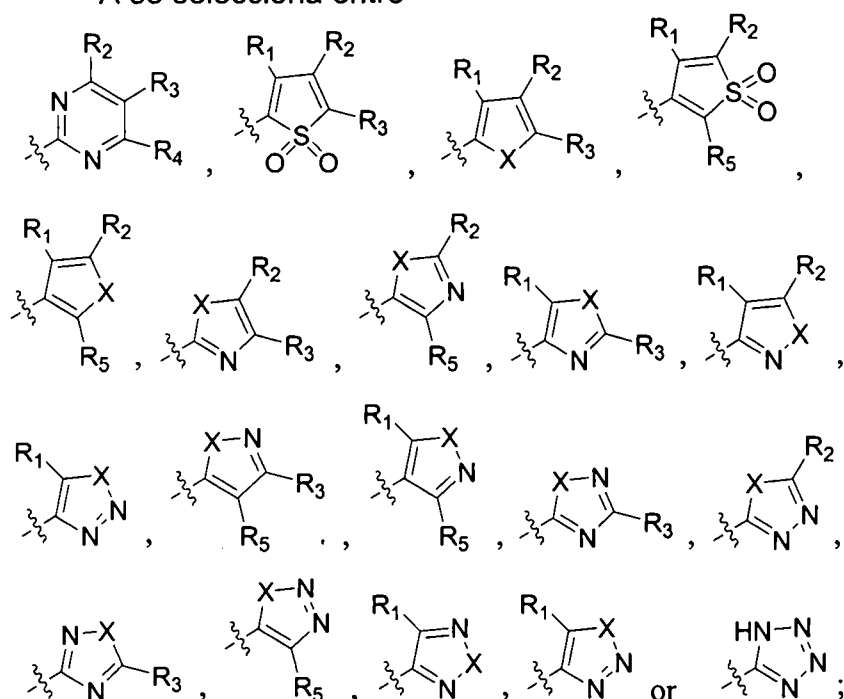
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II)



(II)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, donde

A se selecciona entre



X se selecciona entre NH, O o S;

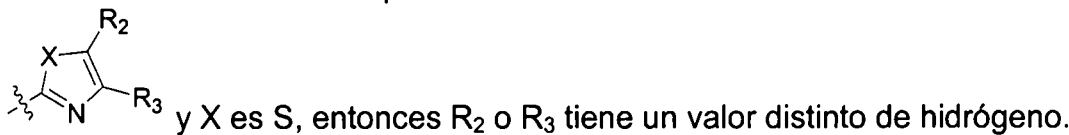
L se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ o (NZ₁Z₂)carbonilo donde Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o formilo;

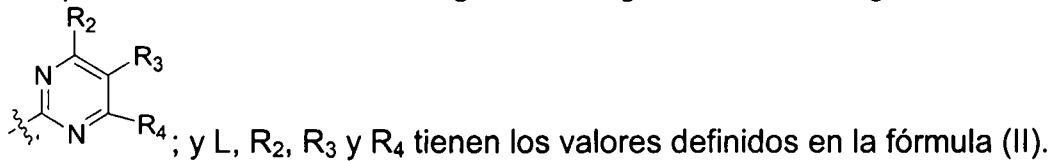
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ o (NZ₁Z₂)carbonilo;

R_E se selecciona entre hidrógeno, alcóxicarbonilo, alquilo, alquylcarbonilo, arylcarbonilo, cicloalquylcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ_1Z_2) carbonilo; y

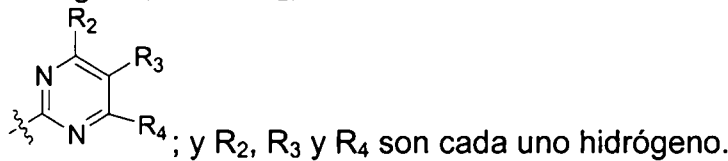
R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo; con la salvedad de que cuando A es



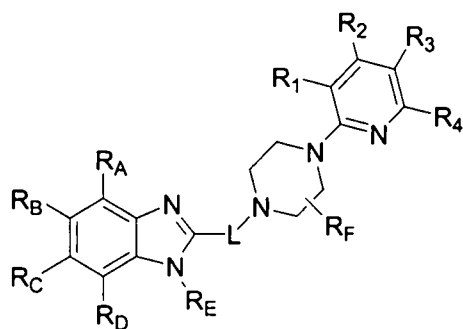
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; A es



En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; A es



En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III)



(III)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, ester, amida o profármaco del mismo, donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alquiltio o hidroxilo;

L se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂CH₂;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ o (NZ₁Z₂)carbonilo donde Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o formilo;

R_E se selecciona entre hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ₁Z₂)carbonilo; y

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo;

con la salvedad de que cuando R_F es hidrógeno, al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ tiene un valor distinto de hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o hidroxilo con la salvedad de que al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es hidroxilo; R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; y L tiene los valores definidos en la fórmula (I).

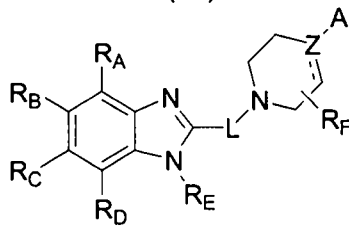
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III) donde R_1 , R_2 y R_4 son cada uno hidrógeno; R_3 es hidroxilo; L es CH_2 ; R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; y R_E y R_F son cada uno hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; y R_F es alquilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilsulfonilamino con la salvedad de que al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es alquilsulfonilamino; R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; y R_F tiene los valores definidos en la fórmula (III).

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (III) donde R_1 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno; R_2 es alquilsulfonilamino; L es CH_2 ; R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; y R_E y R_F son cada uno hidrógeno.

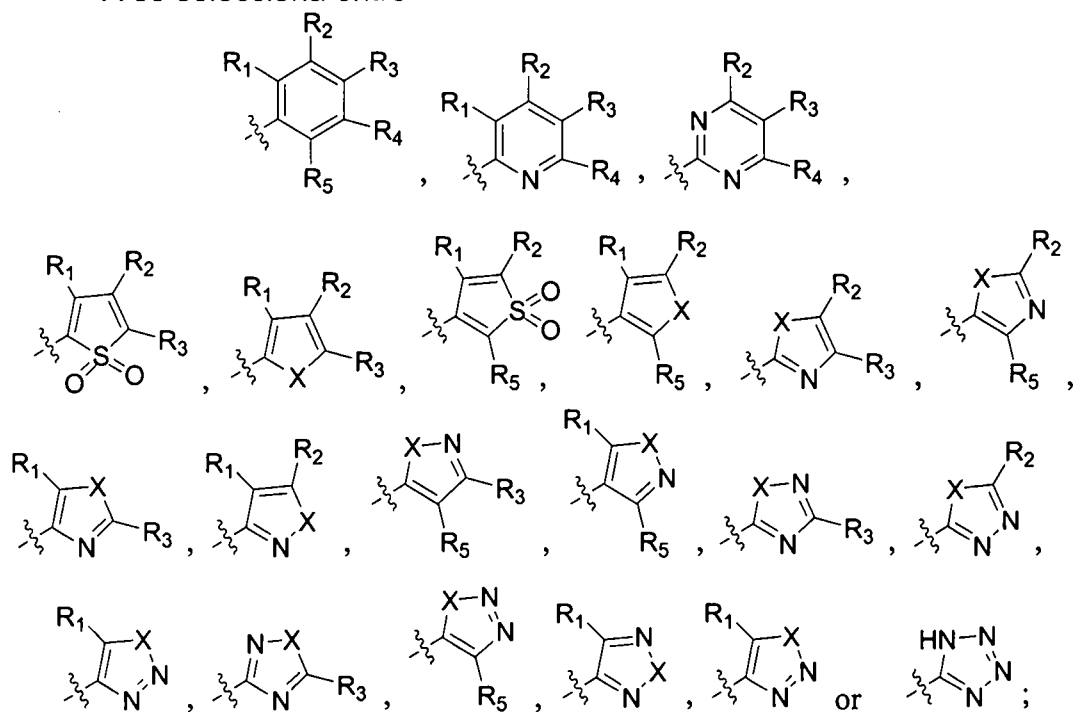
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (IV)



(IV)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo,
donde

A se selecciona entre



X se selecciona entre NH, O o S;

L se selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano,

formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ o (NZ_1Z_2) carbonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquylcarbonilo, alquylsulfonilo o formilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquylsulfinilo, alquylsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcóxicarbonilo, alquylcarbonilo, alquylcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ o (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_E se selecciona entre hidrógeno, alcóxicarbonilo, alquilo, alquylcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquylcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ_1Z_2) carbonilo;

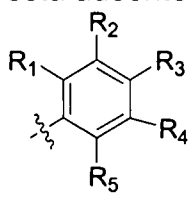
R_F se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

Z se selecciona entre C o CH; y

--- es un enlace cuando Z es C y --- está ausente cuando Z es CH.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de

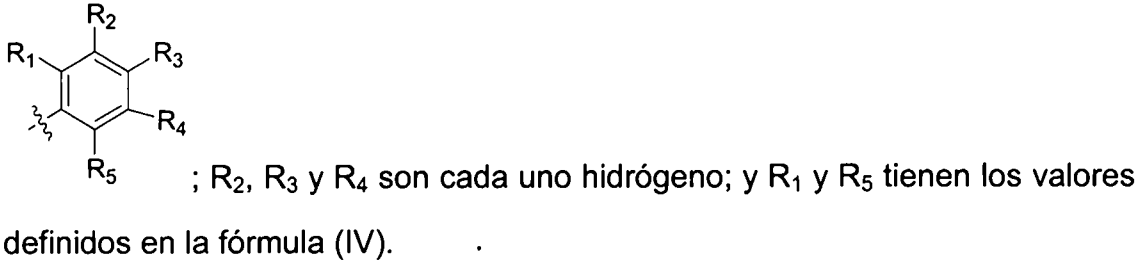
fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es CH; --- está ausente; A es



; y L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los valores definidos en la fórmula (IV).

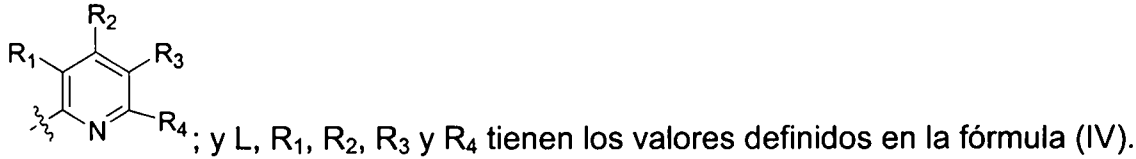
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de

fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es CH ; --- está ausente; A es

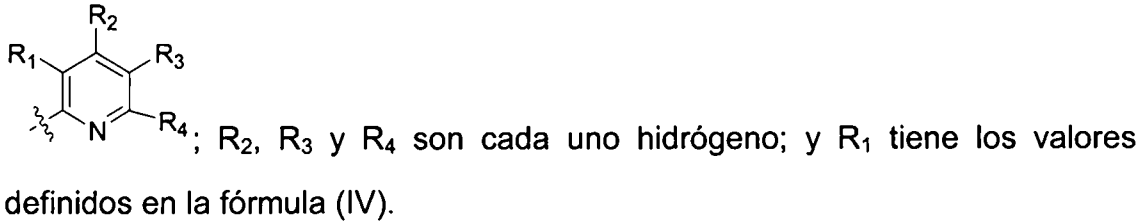


En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de

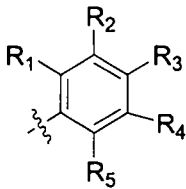
fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es CH ; --- está ausente; A es



En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es CH ; --- está ausente; A es

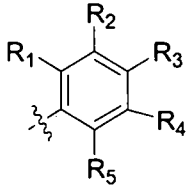


En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E es hidrógeno; Z es C; --- es un enlace; y A es



; y L , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los valores definidos en la fórmula (IV).

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (IV) donde R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; R_E y R_F son cada uno hidrógeno; L es CH_2 ; Z es C; --- es un enlace; A es



; R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno; y R_1 y R_5 tienen los valores definidos en la fórmula (IV).

Definiciones de la presente invención

En toda la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los significados que se indican:

El término "alquenilo," según se emplea en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos una doble ligadura carbono-carbono formada por la remoción de dos hidrógenos. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, no taxativamente, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, no taxativamente, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialcoxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de otro grupo alcoxi, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, no taxativamente, ter-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

El término "alcoxialquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, no taxativamente, ter-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, no taxativamente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y ter-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, no taxativamente, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, y 2-ter-butoxicarboniletilo.

El término "alcoxisulfonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo sulfonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, no taxativamente, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

El término "alquilo," según se emplea en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, no taxativamente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquilcarbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, no taxativamente, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarbonilalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, no taxativamente, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de

alquilcarboniloxi incluyen, no taxativamente, acetiloxi, etilcarboniloxi, y ter-butilcarboniloxi.

El término "alquilsulfinilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo sulfinilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alquilsulfinilo incluyen, no taxativamente, metilsulfinilo y etilsulfinilo.

El término "alquilsulfonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo sulfonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, no taxativamente, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquilsulfonilamino," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilsulfonilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo NH. Ejemplos representativos de alquilsulfonilamino incluyen, no taxativamente, metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

El término "alquiltio," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, no taxativamente, metilsulfanilo, etilsulfanilo, ter-butilsulfanilo, y hexilsulfanilo.

El término "alquiltioalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquiltio, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, no taxativamente, metilsulfanilmetilo y 2-(etilsulfanil)etilo.

El término "alquinilo," según se emplea en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos una ligadura triple carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, no taxativamente, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo," según se emplea en la presente, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico fusionado donde uno o más de los anillos fusionados son aromáticos. Ejemplos representativos de arilo incluyen, no taxativamente, antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo.

Los grupos arilo de esta invención pueden sustituirse con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionado independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo.

El término "arilcarbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo arilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, no taxativamente, benzoilo y naftoilo.

El término "carbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo carboxi, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, no taxativamente, carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxiopropilo.

El término "ciano," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo -CN.

El término "cianoalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo ciano, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, no taxativamente, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene entre 3 y 8 carbonos. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "cicloalquilcarbonilo," según se emplea en la presente, se refiere un grupo cicloalquilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, no taxativamente, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, y ciclohexilcarbonilo.

El término "etilendioxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_2O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos a la porción molecular madre a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi

están unidos a la porción molecular madre a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno," según se emplea en la presente, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi," según se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alcoxi, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, no taxativamente, 2-fluoro-1-cloroetoxi, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo," según se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, no taxativamente, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico," según aquí se los utiliza, se refieren a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los sistemas de anillos monocíclicos son por ejemplo cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno dos o tres heteroátomos donde los heteroátomos son seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene entre 0 y 2 enlaces dobles y el anillo de 6 y 7 miembros tiene entre 0 y 3 enlaces dobles. Ejemplos representativos de sistemas de anillo monocíclicos

incluyen, no taxativamente, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepinilo, 1,3-dioxolanilo, dioxanilo, ditianilo, furilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrazinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfoline sulfone), tiopiranilo, triazinilo, triazolilo, y tritiano. Los sistemas de anillo bicíclicos son por ejemplo cualquiera de los mencionados sistemas de anillo monocíclicos fusionados a un grupo arilo según aquí se lo define, un grupo cicloalquilo según aquí se lo define, u otro sistema de anillo monocíclico system. Ejemplos representativos de sistemas de anillo monocíclico incluyen no taxativamente, por ejemplo, bencimidazolilo, benzodioxinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, indolizinilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, piranopiridinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, y tiopiranopiridinilo. Los sistemas de anillo tricíclicos son por ejemplo cualquiera de los sistemas de anillo bicíclicos mencionados fusionados a un grupo arilo según aquí se lo define, un grupo cicloalquilo según aquí se lo define, o un sistema de anillo monocíclico. Ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, no taxativamente, acridinilo, carbazolilo, carbolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo, nafto[2,3-

b]furan, nafto[2,3-b]tienilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tiantrenilo, tioxantenilo y xantenilo.

Los heterociclos de esta invención pueden sustituirse con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilenedioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilenedioxi, nitro, oxo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo.

El término "heterociclocarbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un heterociclo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, no taxativamente, piridin-3-ilcarbonilo y quinolin-3-ilcarbonilo.

El término "hidroxilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo," según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo alquilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, no taxativamente, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-etil-4-hidroxihexilo y 2,4-dihidroxibutilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" o "Grupo protector de O," se refiere a un sustituyente que protege grupos hidroxilo contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Ejemplos de grupo

protector de hidroxilos incluyen, no taxativamente, metilésteres sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, bencilo, y trifenilmetilo; tetrahidropiraniéteres; etiléteres sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; sililéteres, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, metilen acetal, acetona y benciliden acetal; orto ésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos.

El término "mercapto," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo -SH.

El término "metilendioxi," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo -OCH₂O- donde los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos a la porción molecular madre a través de dos átomos de carbono adyacentes.

El término "nitro," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "grupo protector de nitrógeno," según se emplea en la presente, se refiere a los grupos cuyo fin es proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis.. El grupo protector de nitrógenos comprende carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo, y derivados de imina. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, ter-butoxicarbonilo (Boc), ter-butilacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (tritilo).

El término "-NZ₁Z₂," según se emplea en la presente, se refiere a dos grupos, Z₁ y Z₂, que están unidos a la porción molecular madre a través de un átomo de nitrógeno. Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente

entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo. Ejemplos representativos de $-NZ_1Z_2$ incluyen, no taxativamente, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, (acetil)(metil)amino, y (metilsulfonil)amino.

El término "(NZ_1Z_2)carbonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-NZ_1Z_2$, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo carbonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de (NZ_1Z_2)carbonilo incluyen, no taxativamente, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, ((acetil)(metil)amino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(NZ_1Z_2)sulfonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-NZ_1Z_2$, según aquí se lo define, unido a la porción molecular madre a través de un grupo sulfonilo, según aquí se lo define. Ejemplos representativos de (NZ_1Z_2)sulfonilo incluyen, no taxativamente, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, ((acetil)(metil)amino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "oxo," según se emplea en la presente, se refiere a una porción $=O$.

El término "sulfinilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-S(O)$.

El término "sulfonilo," según se emplea en la presente, se refiere a un grupo $-S(O)_2$.

El término "disfunción sexual," según se emplea en la presente se refiere a disfunción sexual en mamíferos incluyendo seres humanos de sexo masculino y disfunción sexual femenina humana.

El término "disfunción sexual masculina," según se emplea en la presente incluye, no taxativamente, disfunción eréctil masculina y eyaculación precoz.

El término "disfunción sexual femenina," según se emplea en la presente incluye, no taxativamente, anorgasmia femenina, insuficiencia de la erección clitorica, congestión vaginal, dispareunia, y vaginismos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros donde existen centros quirales o asimétricos. Los estereoisómeros son "R" o "S" según la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" o "S" usados en la presente documentación son las configuraciones definidas en la IUPAC 1974 Recommendations for Section E Fundamental Stereochemistry, Pure Appl Chem, 1976, 45: 13-30. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos que se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o de diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse en forma sintética a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente que contengan centros quirales o asimétricos o por medio de la preparación de mezclas racémicas seguida por la resolución bien conocida para aquellos entrenados en la técnica. Estos métodos de resolución están ejemplificados por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía, y liberación del producto ópticamente puro del

auxiliar, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

isobutilo 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[(4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol; y

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol; o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo.

Compuestos más preferidos de la presente invención son:

6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol y

2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

El compuesto más preferido de la presente invención es

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

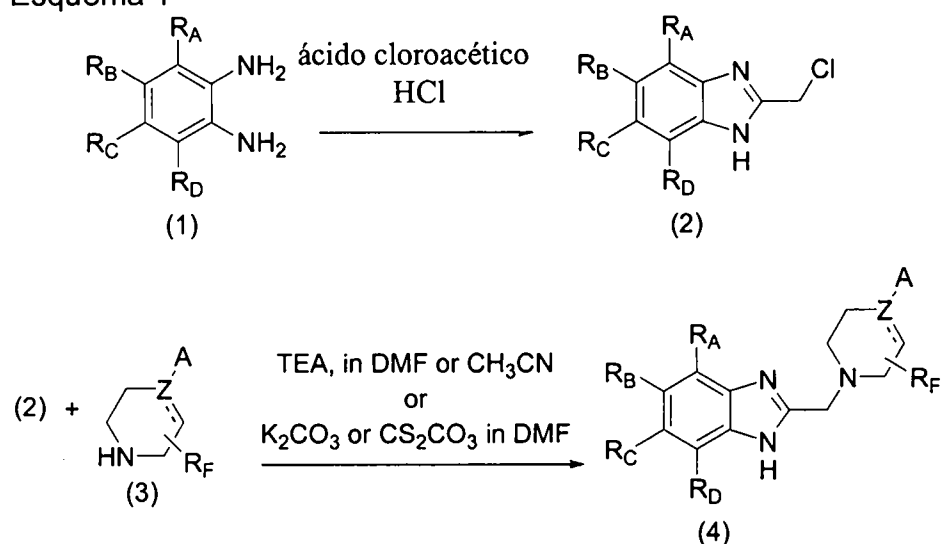
Abreviaturas

Las abreviaturas usadas en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos siguientes son : BF_3OEt_2 para complejo trifluoruro de boro dietiléter; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc para ter-butoxicarbonilo; nBuLi para n-butill-litio; dba para dibencilidenacetona; DME para dimetoxietano; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EtOH para etanol; MeOH para metanol; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; THP para tetrahidropirano; TLC para cromatografía en capa delgada.

Preparación de los Compuestos de la Presente Invención

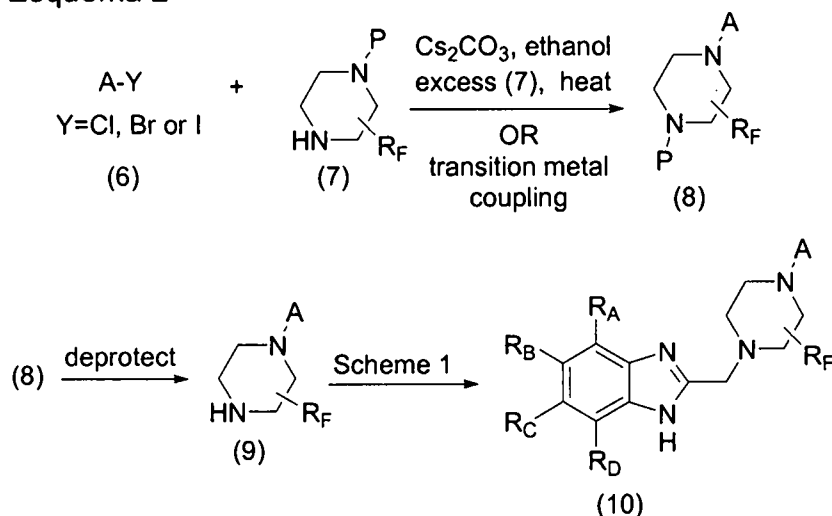
Los compuestos de esta invención se pueden preparar por diversas rutas de síntesis. En los Esquemas 1-5 se describen procedimientos representativos.

Esquema 1



Los bencimidazoles de fórmula general (4), donde R_A , R_B , R_C , R_D , R_F , A, Z y --- tienen los valores definidos en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Las bencen-1,2-diaminas de fórmula general (1) se pueden tratar con ácido cloroacético y un ácido tal como HCl 6N para obtener 2-clorometilbencimidazoles de fórmula general (2). Los 2-Clorometilbencimidazoles de fórmula general (2) se pueden tratar con compuestos de fórmula general (3) en la presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un solvente tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida para obtener bencimidazoles de fórmula general (4).

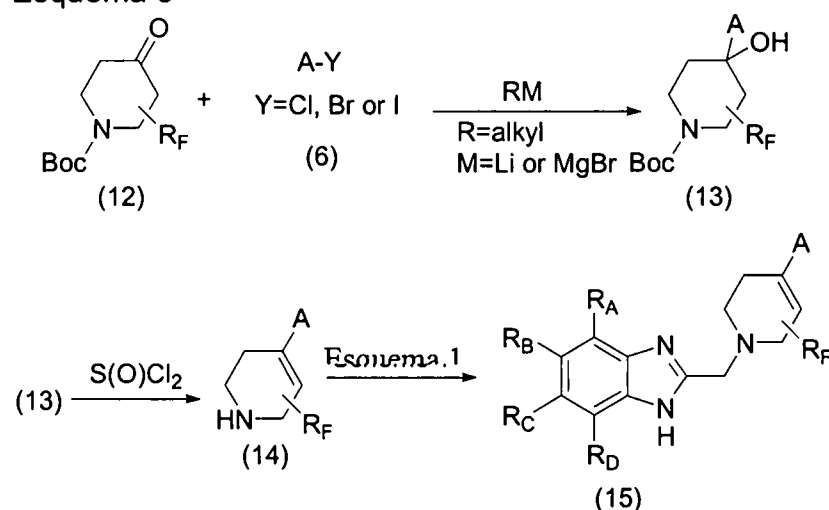
Esquema 2



Los bencimidazoles de fórmula general (10), donde R_A, R_B, R_C, R_D, R_F y A tienen los valores definidos en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 2. Los haloheterociclos de fórmula general (6), donde Y es un halógeno, se pueden tratar con un exceso de una piperazina N-protegida de fórmula general (7), donde P un grupo protector de nitrógeno tal como -C(O)OC(CH₃)₃ o -C(O)OCH₂Ph, en un solvente tal como etanol o n-butanol con aplicación de calor en la presencia de una base tal como carbonato de cesio (o sin base) para obtener piperazinas N-protegidas de fórmula general (8). Como alternativa, los haloheterociclos de fórmula general (6) y las piperazinas N-protegidas de fórmula general (7) se pueden tratar con un catalizador de metal de transición como se describe en Wagaw y Buchwald, JOC 61 (1996) 7240-7241; Harris et al., JOC 64 (1999) 6019-6022; o Yang y Buchwald, J. de Organometallic Chem. 576 (1999) 125-146 para obtener piperazinas N-protegidas de fórmula general (8). Las piperazinas N-protegidas de fórmula general (8) se pueden desproteger usando condiciones conocidas para los especialistas en la materia. Por ejemplo, se pueden usar condiciones

ácidas para eliminar $-C(O)OC(CH_3)_3$ tal como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno o 4N HCl en 1,4-dioxano. Se pueden usar condiciones de hidrogenación, tal como el uso de paladio sobre carbón bajo entre 1 y 4 atmósferas de hidrógeno en un solvente tal como metanol, etanol o acetato de etilo, para eliminar $-C(O)OCH_2Ph$. Las piperazinas desprotegidas de fórmula general (9) se pueden procesar como se describe en Esquema 1 para obtener bencimidazoles de fórmula general (10).

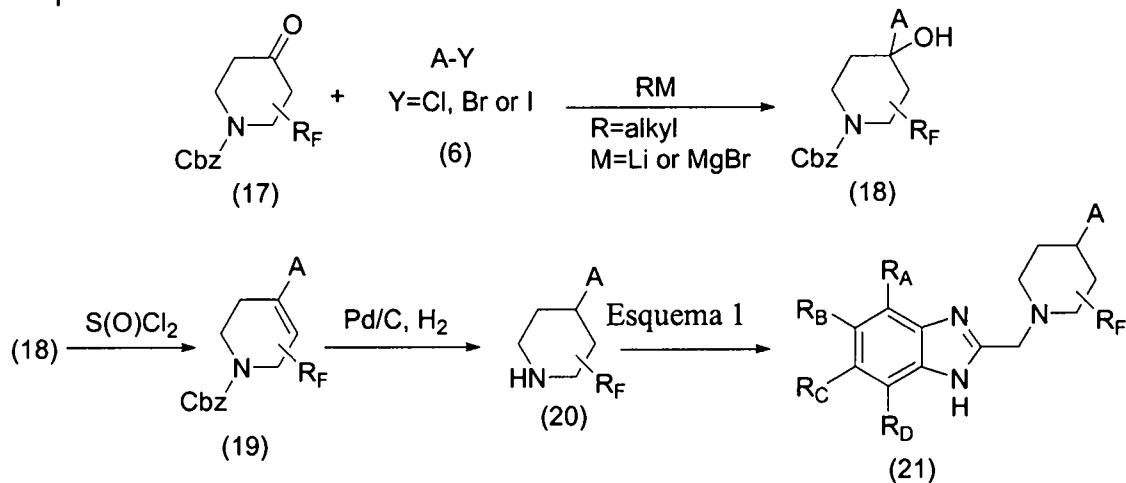
Esquema 3



Los bencimidazoles de fórmula general (15), donde R_A, R_B, R_C, R_D, R_F y A tienen los valores definidos en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 3. El 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo, adquirido de Aldrich, se puede tratar con haloheterociclo de fórmula general (6) y reactivo de organolitio o un reactivo de Grignard para obtener alcoholes de fórmula general (13). Los alcoholes de fórmula general (13) se pueden tratar con cloruro de tionilo para obtener tetrahidropiridinas de fórmula general (14). Las tetrahidropiridinas de fórmula general (14) se pueden procesar como se

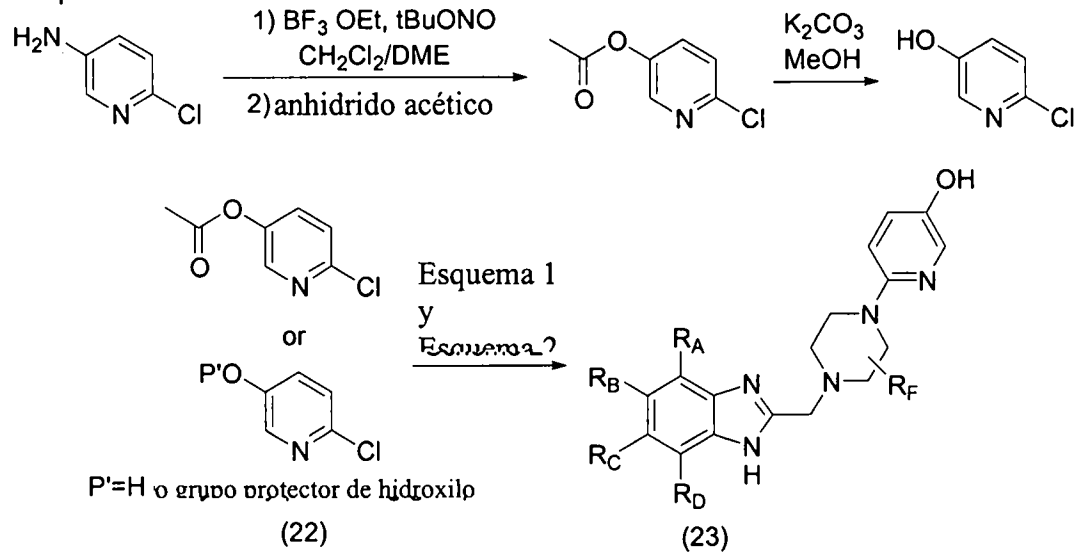
describe en el Esquema 1 para obtener bencimidazoles de fórmula general (15).

Esquema 4



Los bencimidazoles de fórmula general (21), donde R_A, R_B, R_C, R_D, R_F y A tienen los valores definidos en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 4. El 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, adquirido de Aldrich, se puede tratar con haloheterociclo de fórmula general (6) y reactivo de organolitio o un reactivo de Grignard para obtener alcoholes de fórmula general (18). Los alcoholes de fórmula general (18) se pueden tratar con cloruro de tionilo para obtener tetrahidropiridinas de fórmula general (19). Las tetrahidropiridinas de fórmula general (19) se pueden tratar con un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener piperidinas de fórmula general (20). Las piperidinas de fórmula general (20) se pueden procesar como se describe en Esquema 1 para obtener bencimidazoles de fórmula general (21).

Esquema 5



Los bencimidazoles de fórmula general (23), donde R_A , R_B , R_C , R_D y R_F tienen los valores definidos en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 5. 5-Amino-2-cloropiridina, adquirido de Aldrich, se pueden procesar como se describe en Lynch et al., Tetrahedron Asymmetry 9 (1998) 2791-2794 y Koch y Schnatterer, Synthesis (1990) 499-501 para obtener acetato de 6-cloropiridin-3-ilo y 6-cloropiridin-3-ol. El 6-Cloropiridin-3-ol o acetato de 6-cloropiridin-3-ilo se pueden procesar como se describe en Esquemas 1 y 2 para obtener bencimidazoles de fórmula general (23). Como alternativa, el 6-cloropiridin-3-ol se puede tratar con un reactivo protector de hidroxilo tal como bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en DMF con una base tal como carbonato de cesio para obtener cloropiridinas con hidroxilo protegido de fórmula general (22) donde P' es bencilo. Las cloropiridinas con hidroxilo protegido de fórmula general (22) se pueden procesar como se describe en Esquemas 1 y 2 para obtener bencimidazoles de fórmula general (23) después de la desprotección del grupo protector de hidroxilo usando métodos de desprotección estándar conocidos por los especialistas en la

materia. Por ejemplo, un grupo protector de bencilo se puede eliminar con un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente tal como metanol, etanol o acetato de etilo.

Ejemplo 1

maleato de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 1A

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

A una solución en agitación rápida de 1-(2-piridil)piperazina (5.9 g, 36 mmol) en DMF (15 mL) en un balón grande en un baño de agua a 20 °C se agregó 2-clorometilbencimidazol en polvo (6 g, 36 mmol) durante 2 minutos. Se agregó trietilamina (7.5 mL, 1.5 eq), y la reacción se agitó por 16 horas, hasta que la TCP indicó el consumo total del material inicial. La reacción entonces se trató con 5 mL de trietilamina seguido por el agregado por goteo lento de agua (70 mL). Después de una hora, el precipitado se recolectó por filtrado por succión y se lavó con 400 mL de agua y se secó para dar 9 gramos de producto. El sólido se recrystalizó dos veces a partir de butanol en ebullición para dar 7.6 gramos (72% de rendimiento purificado) del compuesto del título como un polvo amarillo. p.f. 220-221 °C. ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2.55 (4H, J=4.5 Hz), 3.52 (4H, J=4.5 Hz), 3.77 (s, 2H), 6.62 (1H, J=6.6, 4.5 Hz), 6.81 (1H, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, m), 7.41-7.58 (3H, m), 8.09 (1H, J=4.5, 1.8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₇H₁₉N₅: C, 69.60; H, 6.53; N, 23.87. Hallado: C, 69.47; H, 6.58; N, 23.87.

Ejemplo 1B

maleato de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 1A (1.66 g) y ácido maleico (657 mg) se combinaron en suficiente etanol para producir la disolución con calentamiento leve. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se recolectó por filtración y se cristalizó a partir de etanol para dar la sal de maleato como un polvo blanco. p.f. 189-190 °C. Anal. Calculado para $C_{17}H_{19}N_5 \cdot C_4H_4O_4$: C, 61.60; H, 5.66; N, 17.10. Hallado: C, 61.42; H, 5.88; N, 17.12.

Ejemplo 2

2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, pero utilizando 1-(2-pirimidil)piperazina en lugar de 1-(2-piridil)piperazina y reemplazando DMF con CH_3CN como solvente. p.f. 198-200 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.60 (t, J=6 Hz, 4H), 3.86 (t, J=6 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 6.58 (t, J=5 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.52 (brn, 2H), 8.30 (d, J=5 Hz, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z 295 ($M+H$)⁺. Anal. Calculado para $C_{16}H_{18}N_6 \cdot (0.25 \text{ hexanos})$: C, 66.54; H, 6.86; N, 26.60. Hallado: C, 66.41; H, 6.91; N, 26.41.

Ejemplo 3

2-{[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(6-metilpiridin-2il)piperazina en lugar de -(2-pirimidil)piperazina. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.55 (s, 3H), 2.86 (t, J=5 Hz, 4H), 3.83 (t, J=5 Hz, 4H), 4.22 (s, 2H), 6.84 (d, J=7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9 Hz, 1

H), 7.59 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.92 (dd, J=7, 9 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(3-cianopiridin-2il)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 208-210 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.72 (t, J=6 Hz, 4H), 3.74 (t, J=6 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.87 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 7.22 (2H, m), 7.54 (brm, 1H), 7.93 (dd, J=7, 3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=6, 3 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₈H₁₈N₆: C, 67.68; H, 5.66; N, 26.22. Hallado: C, 67.91; H, 5.70; N, 26.40.

Ejemplo 5

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos de los ejemplos 6A y Ejemplo 6B, pero utilizando 4,6-dibromo-1,2-fenilenediamina en lugar de 4-fluoro-1,2-fenilenediamina en Ejemplo 6A. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.70 (t, J=6 Hz, 4H), 3.58 (t, J=6 Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.67 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (brm, 1H), 8.18 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 450, 452, 454 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₇H₁₇Br₂N₅: C, 45.26; H, 3.80; N, 15.52. Hallado: C, 44.96; H, 3.87; N, 15.26.

Ejemplo 6

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 6A

5-Fluoro-2-chlorometilbencimidazol

A un balón de 250 ml se agregó 4-fluoro-1,2-fenilenediamina (39.70 mmol, 5.0g), ácido cloroacético (51.60 mmol, 4.87g) y HCl 6 N (25 mL) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con K₂CO₃, se extrajo con acetato de etilo (5X, 500 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó sobre SiO₂ y se eluyó con 10%MeOH/CH₂Cl₂ para dar una espuma marrón (2.65g) en 36% de rendimiento. ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 4.87 (br s, 2H), 7.05 (td, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 185 (M+H)⁺.

Ejemplo 6B

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, pero utilizando 5-fluoro-2-clorobencimidazol en lugar de 2-clorobencimidazol. ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 2.62-2.69 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.52-3.59 (t, J=6.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 6.77 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.02 (dt, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₇H₁₈N₅F•0.20 MeOH: C, 65.01; H, 5.96; N, 22.04. Hallado: C, 64.79; H, 5.97; N, 22.17.

Ejemplo 7

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 7A

1-(2-tiazolil)piperazina

A una suspensión de 1-piperazinacarboxilato de t-butilo (2 g, 10.74 mmol) en tolueno se agregó 2-bromotiazol (1.75 g, 10.74 mmol), carbonato de cesio (6.65 g, 20.4 mmol), BINAP racémico (0.2 g, 0.32 mmol) y tris(dibencilideneacetona-dipaladio (0) (0.2 g, 0.2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y se enfrió. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. La purificación usando una columna instantánea de SiO₂ dio 0.45 g (16%) del derivado de N-Boc piperazina deseado como un sólido amarillo. El derivado de Boc-piperazina (0.45 g, 1.68 mmol) se agitó con HCl concentrado (8 mL) por 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó a pH 8-9 con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera y se secó (Na₂CO₃) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0.33 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 7B

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, pero utilizando 1-(2-tiazolil)piperazina en lugar de 1-(2-piridil)piperazina. p.f. 203-205 °C. ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2.58-2.62 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.42-3.46 (t, J=6.0 Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 6.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 6.18 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 300 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₅H₁₇N₅S•0.25 H₂O: C, 59.31; H, 5.77; N, 23.06. Hallado: C, 59.60; H, 5.97; N, 23.17

Ejemplo 8

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo

A una solución agitada del Ejemplo 1A (0.77 g, 2.6 mmol) en diclorometano (7 mL) se agregó cloroformato de isobutilo (0.375 mL, 2.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por columna instantánea en SiO₂ eluyendo con 1.3% metanol/diclorometano para dar 0.5 g (49%) del compuesto del título como un aceite. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.10 (d, J=6 Hz, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.86 (bm, 4H), 3.67 (bm, 4H), 4.18 (bs, 2H), 4.33 (d, J=7 Hz, 2H), 6.66 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol

A una solución agitada del Ejemplo 1A (0.66 g, 2.2 mmol) en diclorometano (7 mL) se agregó cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (0.28 mL, 2.2 mmol) y trietilamina (0.625 mL, 4.5 mmol). La mezcla se calentó en un vial sellado por 17 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó en diclorometano, se lavó con 5% NaHCO₃, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna instantánea en SiO₂ eluyendo con 20% hexanos/acetato de etilo para dar 0.4 g (40%) del compuesto del título. p.f. 120-121 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.79-2.10 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.35-3.78 (bm, 8H), 4.32 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.28 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 391 (M+H)⁺. Anal.

Calculado para $C_{22}H_{26}N_6O \cdot 1/2H_2O$: C, 66.14; H, 6.81; N, 21.04. Hallado: C 66.22, H 6.68, N 21.11.

Ejemplo 10

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, pero utilizando cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de 1-pirrolidincarbonilo. p.f. 174-176 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.68 (bm, 4H), 2.93 (bm, 3H), 3.21 (bm, 3H), 3.48 (bm, 4H), 3.71 (bm, 1H), 4.25 (bm, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/z 365 (M+H) $^+$. Anal. Calculado para $C_{20}H_{24}N_6O$: C, 65.91; H, 6.64; N, 23.06. Hallado: C 65.28, H 6.56, N 22.97.

Ejemplo 11

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-fenilpiperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 285-260 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.01 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.78 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z 393 (M+H) $^+$. Anal. Calculado para $C_{18}H_{20}N_4$: C, 73.94; H, 6.89; N, 19.16. Hallado: C, 73.76; H, 6.99; N, 19.23.

Ejemplo 12

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-cianofenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 236-237 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.77 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.56 (m, 4H). MS (DCI/NH_3) m/z 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C, 71.90; H, 6.03; N, 22.07. Hallado: C, 71.76; H, 6.03; N, 22.16.

Ejemplo 13

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-clorofenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 245-246°C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.02 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (m, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$: C, 66.15; H, 5.86; N, 17.14. Hallado: C, 66.07; H, 5.95; N, 17.15.

Ejemplo 14

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-fluorofenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 262-264 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.96 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (m, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4$: C, 69.66; H, 6.17; N, 18.05. Hallado: C, 69.51; H, 6.19; N, 18.12.

Ejemplo 15

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-nitrofenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. La purificación se efectuó utilizando acetonitrilo/TFA como eluyente con soporte en fase reversa para dar el compuesto del título como la sal de TFA. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.89 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.77 (m, 3H). MS (DCI/ NH_3) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 16

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, pero utilizando 1-(2-metoxifenil)piperazina en lugar de 1-(2-nitrofenil)piperazina. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.13 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.76 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 17

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(4-hidroxifenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 206-209 °C. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.12 (m,

4H), 3.55 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-metiltiofenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 214-216 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.14 (s, 3H), 2.77 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₉H₂₂N₄O•1/4 H₂O: C, 66.54; H, 6.61; N, 16.34. Hallado: C 66.23, H 6.54, N 16.36.

Ejemplo 19

2-[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-etoxifenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 95-100 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.45 (t, J=6 Hz, 3H), 2.39 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 4.07 (q, J=6 Hz, 2H), 6.83-7.03 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.60 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 337 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₂₀H₂₄N₄O: C, 71.40; H, 7.19; N, 16.65. Hallado: C 68.97, H 6.90, N 16.01.

Ejemplo 20

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(2-hidroxifenil)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina. p.f. 208-216 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.78 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 6.83-6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=7$, 2 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.12; H, 6.67; N, 17.65. Hallado: C 68.34, H 6.53, N 17.28.

Ejemplo 21

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-(2-metoxifenil)piperidina (0.2 g, 1.06 mmol), 2-clorometil-bencimidazol (186, 1.1 mmol) y Cs_2CO_3 (0.36 g, 0.36 mmol) en DMF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se virió en agua (30mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 5% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (82 mg, 25%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.69 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 12.26 (s, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 22A

4-hidroxi-4-piridin-2-ilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 2-bromopiridina (0.47 mL, 5 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a -60 °C y se trató por goteo con nBuLi (1.6M en hexanos, 5.2 mL, 5.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -60 °C y luego 4-oxo-1-piperidina-carboxilato de bencilo 1.14 g, 4.9 mmol) en THF (10 mL) se agregó lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C por 15 minutos y luego se fraguó con NH₄Cl saturado. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea utilizando hexano:acetato de etilo (1:1) para obtener el compuesto del título, 400 mg (27%). ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 1.54 (m, 4H), 2.05 (m, 4 H), 3.25 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.5 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B

4-(pirid-2il)piperidina

El producto del Ejemplo 22A (0.4 g, 1.28 mmol) en cloruro de tionilo (6 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con hielo y 40% NaOH y luego se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se separaron, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se concentró para dar 332 mg del producto de deshidratación.

El producto crudo de deshidratación luego se deshidrogenó utilizando 10%Pd/C (250 mg) a 60 psi y 50 °C durante 40 horas para dar el compuesto del título (150 mg, 88%). MS (DCI/NH₃) m/z 163 (M+H)⁺.

Ejemplo 22C

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 22B (0.6 g, 0.36 mmol), 2-clorometil-bencimidazol (0.62 g, 0.36 mmol) y Cs₂CO₃ (0.12 g, 0.36 mmol) en DMF (8 mL) se agitaron a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se virió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 5% MeOH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (11.2 mg, 11%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.0 (m, 5H), 2.51 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 8.49 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 22C pero utilizando clorhidrato de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina en lugar de 4-(piridin-2il)piperidina. ¹H NMR (CD₃OD+1drop de CDCl₃+1drop de TFA, 300 MHz) δ 2.90 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.14 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 24A

bromhidrato de 3-metil-1-piridin-2-ilpiperazina

Se combinaron 2-Metilpiperazina (1.0 g, 0.01 mol, mezcla racémica) y 2-bromopiridina (10 mL, 0.1 mol) y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se particionó entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo, diclorometano, y metanol para dar 460 mg (26% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.90 (dd, J=10.5, 14.1 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 6.77 (dd, J=4.8, 6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H); MS (APCI) m/e 178 (M+H)⁺.

Ejemplo 24B

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 24A (0.50 g, 1.93 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se trató lentamente con una solución de 2-clorometil-1H-bencimidazol (0.31 g, 1.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con carbonato de cesio (0.60 mmol, 1.83 mmol) y el baño de enfriamiento se eliminó. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel

de sílice (2% metanol/diclorometano) para dar 201 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título. p.f. 207-209 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.67 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.08 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=5.1, 6.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 12.22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$: C, 70.33; H, 6.89; N, 22.78. Hallado: C, 70.15; H, 6.92; N, 22.46.

Ejemplo 25

2-[[[(2S)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 25A

(3S)-3-metil-1-piridin-2-ilpiperazina

Se combinaron (S)-(+)-2-Metilpiperazina (0.50 g, 0.005 mol, Aldrich) y 2-bromopiridina (5 mL, 0.05 mol) y se calentó a 120 °C por 14 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se particionó entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se llevó a pH ~ 11 con una solución de bicarbonato de sodio saturado y carbonato de sodio sólido. Se agregó cloruro de sodio, y la solución saturada acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 0.6 g (67% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 2.27 (dd, $J=10, 12$ Hz, 1), 2.67 (m, 3H), 2.92 (m, 1H),

4.07 (m, 2H), 6.58 (dd, J=6, 8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.08 (m, 1H); MS (ESI) m/e 178 (M+H)⁺.

Ejemplo 25B

2-[[[(2S)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 25B (0.24 g, 1.33 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se trató con 2-clorometil-1H-bencimidazol (0.21 g, 1.27 mmol) y carbonato de cesio (0.41 mmol, 1.27 mmol) a 23 °C con agitación por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (gradiente 1-3% metanol/diclorometano) para dar 178 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. p.f. 149-151 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (d, J=6 Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8, 11.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.69 (d, J=14 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.07 (d, J=14 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=4.8, 6.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 12.22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 (M+H)⁺; Anal. Calculado para C₁₈H₂₁N₅: C, 70.33; H, 6.89; N, 22.78. Hallado: C, 70.21; H, 6.77; N, 22.62.

Ejemplo 26

2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

Ejemplo 26A

(3R)-3-metil-1-piridin-2-ilpiperazina

Se combinaron (R)-(-)-2-metilpiperazina (0.50 g, 0.005 mol, Aldrich) y 2-bromopiridina (5 mL, 0.05 mol) y se calentó a 120 °C por 14 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se particionó entre un gran volumen de acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y luego se agregó más agua a la solución de acetato de etilo. Se agregaron gotas de solución de HCl 1 N a la mezcla de agua/acetato de etilo, agitando vigorosamente. Las capas se separaron, y las fases acuosas combinadas se basificaron a pH ~11 con una solución de bicarbonato de sodio saturado y carbonato de sodio sólido. Se agregó cloruro de sodio, y la solución saturada acuosa se extrajo con cloroformo con algunas gotas de isopropilalcohol (5x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 0.79 g (89% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.27 (dd, J=10, 12 Hz, 1), 2.67 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 6.58 (dd, J=6, 8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.08 (m, 1H); MS (ESI) m/e 178 (M+H)⁺.

Ejemplo 26B

2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 26A (0.79 g, 4.43 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) a 0 °C se trataron con una solución del 2-clorometil-1H-bencimidazol (0.70 g, 4.21 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL). Después de 10 minutos, la mezcla se trató con carbonato de cesio (1.37 mmol, 4.21 mmol) y el baño de enfriamiento se eliminó. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (1-3% metanol/gradiente

de diclorometano) para dar 0.50 g (39% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. p.f. 151-153 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=8, 11.2$ Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.69 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.07 (d, $J=14$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=4.8, 6.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 12.22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 ($M+H$) $^+$; Anal. Calculado para $C_{18}H_{21}N_5$: C, 70.33; H, 6.89; N, 22.78. Hallado: C, 70.10; H, 7.03; N, 22.63.

Ejemplo 27

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida

Ejemplo 27A

N-(2-cloropiridin-3-il)metansulfonamida

Se trató 2-Cloro-piridin-3-ilamina (1.00 g, 7.75 mmol) en diclorometano (20 mL) a 23 °C con cloruro de metansulfonilo (2.23 g, 19.4 mmol) y trietilamina (1.96 g, 19.4 mmol). Después de agitar durante 48 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (acetato de etilo al 20%:hexanos), se concentró bajo presión reducida, y se agregó a una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (32 mL). La solución se agitó vigorosamente por aproximadamente 0.5 horas hasta que se hizo homogénea. La solución se neutralizó a pH ~7 con $\text{HCl}2\text{N}$, se saturó con Na_2SO_4 , y se

extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1.5 g (93% de rendimiento) del compuesto del título. Referencias: Tetrahedron Letters 38, 26, 4667-4670, 1997; Eur. J. Org. Chem. 2000, 1263-1270. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.12 (s, 3H), 7.46 (dd, $J=4.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=1.5, 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=1.5, 4.5$ Hz, 1H), 9.72 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 205 (M) $^+$.

Ejemplo 27B

N-(2-piperazin-1-ilpiridin-3-il)metansulfonamida

Se combinaron piperazina (5.2 g, 60.2 mmol), el producto del Ejemplo 27A (1.24 g, 6.02 mmol), y n-butanol (90 mL) y se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (33% metanol/ diclorometano con ácido acético al 1%) para dar 2.0 g (~88% de rendimiento) el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.97 (s, CH_3 from $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 3.13 (s, 3H), 3.42 (m, 8H), 7.13 (dd, $J=4.5, 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=1.5, 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=1.5, 4.5$ Hz, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/e 257 (M+H) $^+$.

Ejemplo 27C

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida

Se combinaron el producto del Ejemplo 27B (0.066 g, 0.21 mmol) y carbonato de cesio (0.137 g, 0.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 23 °C y se agitó durante 5 minutos. La mezcla entonces se trató con 2-clorometil-1H-bencimidazol (0.035 g, 0.21 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de

reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se impregnó sobre sílica gel y se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (10% metanol/ diclorometano) para dar 22 mg (27% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.64 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.98 (dd, $J=5, 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.44 (bd, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.57 (bd, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1, 7$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=1, 5$ Hz, 1H), 8.76 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 387 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 28

2-{{[4-(3-fluoropiridin-2-il)]piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol

Ejemplo 28A

2-cloro-3-fluoropiridina

Se trató 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (5.78 g, 51.5 mmol) en dietiléter (130 mL) por goteo con *n*-butillitio (32.2 mL, 51.5 mmol, solución 1.6M en hexanos) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C por 1 hora y luego se volvió a enfriar a -78 °C. La mezcla reenfriada se trató con 3-fluoropiridina (5.0 g, 51.5 mmol) en dietiléter (5 mL) por goteo. Después de agitar durante 2 horas a -78 C, la mezcla se trató con hexacloroetano (12.2 g, 51.5 mmol) en tetrahidrofurano (24 mL). Después de agitar durante una hora a -78 °C, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa (15 mL) y tetrahidrofurano (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y, después de 30 minutos, se agregaron más agua y dietiléter a la mezcla. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietiléter (2x). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) para dar 3.5 g (52% de rendimiento)

del compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.31 (m, 1H); MS (ESI) m/e 154 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 28B

1-(3-fluoropiridin-2-il)piperazina

El producto del Ejemplo 28A (3.3 g, 0.025 mol) en n-butanol (150 mL) a 23 °C se trató con piperazina (21.5 g, 0.25 mol) y luego se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió con agua y acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3.3 g (73% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (ESI) m/e 182 (M+H) $^+$.

Ejemplo 28C

2-{[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol

El producto del Ejemplo 28B (0.50 g, 2.76 mmol), 2-clorometil-1H-bencimidazol (0.48 g, 2.90 mmol), y carbonato de cesio (1.8 g, 5.52 mmol) se combinaron en N,N-dimetilformamida (28 mL) a 23 °C y se agitó durante 1.25 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se enjuagó con metanol/diclorometano al 10%. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se impregnó en gel de sílice y se cromatografió en columna instantánea de gel de sílice (10% metanol/ diclorometano) para dar 311 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título. p.f. 210-212 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.62 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 8.00 (m, 1H); MS (APCI) m/e 312 (M+H) $^+$;

Anal. Calculado para $C_{17}H_{18}FN_5 \cdot 0.4 H_2O$: C, 64.10; H, 5.95; N, 21.98. Hallado: C, 64.16; H, 5.86; N, 21.95.

Ejemplo 29

6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol

Ejemplo 29A

5-(benciloxi)-2-cloropiridina

Se trataron 2-Cloro-5-hidroxipiridina (2.6 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (7.2 g, 22 mmol) en 8 mL de DMF con bromuro de bencilo (2.6 mL). Después de agitar a 23 °C por 6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 7 con NaH_2PO_4 saturado acuoso, y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyendo con CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (3.44 g, 79%). p.f. <50 °C; $R_f=0.4$ (CH_2Cl_2); MS 220 (M+H)⁺; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.55 (dd, 1H, J=9, 2.7 Hz), 7.3-7.5 (m, 6H), 5.19 (s, 2H).

Ejemplo 29B

4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

El producto del Ejemplo 29A (2.63 g), $Pd_2(dba)_3$ (0.33 g), BINAP racémico (0.45 g), ter-butoxido de sodio (2.3 g), y piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4.46 g) se combinaron en tolueno (80 mL) y se calentó a 95 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se trató con tolueno (50 mL) y dietiléter (200

mL). La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 1:4 acetato de etilo/hexanos para obtener el compuesto del título (4.06 g, 92%). p.f. 93-94 °C; $R_f=0.21$ (1:4 acetato de etilo/hexanos); MS 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 29C

1-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazina

El producto del Ejemplo 29B (1.96 g) se trató con ácido trifluoroacético (3.5 mL) con agitación a 23 °C por 2 horas. La mezcla se particionó entre CH_2Cl_2 (100 mL)/n-butanol (5 mL) y agua (400 mL)/ NH_4OH (5 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 29D

2-({4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}metil)-1H-benzimidazol

El producto del Ejemplo 29C y 2-clorometil-1H-benzimidazol (0.88 mg) se combinaron y disolvieron en DMF (7 mL)/triethylamina (1.5 mL). Después de agitar a 23 °C por 2 horas, la mezcla se trató con acetonitrilo (20 mL) y luego se dejaron en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 (100 mL)/n-butanol (5 mL) y agua (800 mL)/ NH_4OH (5 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para obtener el título como un sólido blanco (1.169 g (55%). p.f.

62-64 °C; $R_f=0.26$ (95:5 CH_2Cl_2 :metanol:0.1% NH_4OH); MS 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.3 (bs, NH, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7.55 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.15 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, $J=9$ Hz), 5.05 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.39 (t, 4H, $J=5.1$ Hz), 2.57 (t, 4H, $J=5.1$ Hz).

Ejemplo 29E

6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol

El producto del Ejemplo 29D (800 mg) en acetato de etilo (35 mL) se trató con 10% paladio sobre carbón (85 mg) bajo una manta de gas hidrógeno a 23 °C hasta que la TCP indicó que el material inicial se había consumido. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol y CH_2Cl_2 . Los filtrados se combinaron y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyendo con 90:10:0.1 CH_2Cl_2 :metanol: NH_4OH) para obtener el compuesto del título puro como un sólido blanco (566 mg, 92%). p.f. 144-145 °C; $R_f=0.08$; (95:5 CH_2Cl_2 :metanol:0.1% NH_4OH); MS 310 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.72 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 7.53 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J=9, 3$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=9$ Hz), 3.85 (s, 2H), 3.40 (t, 4H, $J=5.1$ Hz), 2.69 (t, 4H, $J=5.1$ Hz); Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (1.0 equivalentes de metanol, 0.1 equivalente de diclorometano): C 62.13; H 6.68; N 20.01. Hallado: C 62.04; H 6.57; N 19.67.

Ejemplo 30

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol

El compuesto del título se puede preparar siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero utilizando 1-(3-metilpiridin-2-il)piperazina en lugar de 1-(2-pirimidil)piperazina.

Datos de Ensayos In Vivo

Modelo de erección del pene en ratas

Se utilizaron ratas Wistar como un modelo animal primario para estudiar la erección del pene *in vivo*. Todos los experimentos se condujeron entre las 9:00 AM y las 3:00 PM en una habitación de prueba iluminada en forma difusa con una luz roja. Se pesaron las ratas y se les permitió adaptarse a la habitación de prueba durante 60 minutos antes de comenzar los experimentos. Se introdujeron las ratas en jaulas transparentes individuales (20x30x30cm) luego de la inyección de droga. La cantidad de erecciones se registró por observación directa durante un periodo de 60 minutos luego del dosaje de la droga y se registró la cantidad de animales con 1 o más erecciones y se expresó como la incidencia (%) .

Tabla 1

Erecciones del pene inducidas por 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol en ratas

Dosis (μmol/kg)	Incidencia (%)
vehículo	25
0.003	25
0.01	50
0.03	83
0.10	58

Se utilizó ácido (L)-Ascórbico en solución salina (1mg/ml) como vehículo. Se utilizaron doce animales por dosis. Se utilizó apomorfina como un control positivo en una dosis de 0,1μMol/kg que dio una incidencia del 83% de erecciones del pene en ratas.

Los datos en la Tabla 1 demuestran que el 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol indujo una cantidad estadísticamente significativa de erecciones del pene en ratas para dosis entre 0,1µMol/kg y 1,0µMol/kg.

Tabla 2
Erecciones del pene inducidas por 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol en ratas

Dosis (µmol/kg)	Incidencia (%)
vehicle	25
0.01	42
0.03	58
0.1	58
0.3	33

Se utilizó ácido (L)-Ascórbico en solución salina (1mg/ml) como vehículo. Se utilizaron doce animales por dosis. Se utilizó apomorfina como un control positivo en una dosis de 0,1µMol/kg que dio una incidencia del 93% de erecciones del pene en ratas.

Los datos en la Tabla 2 demuestran que el 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol indujo una cantidad estadísticamente significativa de erecciones del pene en ratas para dosis entre 0,1µMol/kg y 1,0µMol/kg.

Los compuestos preferidos de la presente invención indujeron al menos una incidencia del 50% de erecciones del pene en ratas a dosis de aproximadamente 0.003 µmol/kg a aproximadamente 1.0 µmol/kg.

Modelo de emesis en Hurones

Se hicieron ayunar hurones Fitch machos (pesos corporales de 1,0-1,5kg), obtenidos de Marshall Farms, durante toda la noche antes de la experimentación. Los animales se pusieron individualmente en jaulas de observación luego de la administración subcutánea de apomorfina o un compuesto de la presente invención y se observaron la náusea y emesis inducida por la droga durante un período de 90 minutos luego de la inyección de droga. La náusea se caracterizó por comportamientos como por ejemplo lamidas, gañidos, retrocesos, ocultamiento de la cabeza, y acicalamiento abdominal intenso. La emesis normalmente fue precedida por dichos comportamientos y se caracterizó por contracciones abdominales rítmicas asociadas con vómitos o movimiento de arcadas.

Tabla 3
Emesis inducida en ratas por 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)
vehicle	0
0.03	0
0.3	0
3.0	0

Como vehículo se usó solución salina. Se usaron seis animales por dosis. Se usó apomorfina como control positivo en la Tabla 3 como una dosis de 0.3 $\mu\text{mol/kg}$ que resultó en una incidencia del 100 % de hurones que presentaron emesis.

Como se muestra en la Tabla 3, el 3, 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol no indujo emesis en los hurones después de su administración subcutánea.

En estos estudios se incluyó apomorfina como control positivo. Estos datos indican que el 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol ofrece una ventaja significativa sobre la apomorfina, ya que facilita la erección del pene sin inducir emesis.

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, se pueden usar en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 5 que incluyen, no taxativamente, sildenafil o vardenafil como método de tratamiento de las disfunciones sexuales en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, se pueden usar en combinación con un antagonista de receptor adrenérgico que incluye, no taxativamente, terazosin, prazosin o tamsulosin como método de tratamiento de las disfunciones sexuales en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, se pueden usar en combinación con un agonista de dopamina que incluye, no taxativamente, apomorfina como un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, son agonistas de la dopamina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de disfunción sexual femenina, el trastorno de déficit atencional con hiperactividad, el mal de Alzheimer, el consumo

abusivo de drogas, el mal de Parkinson, la ansiedad, la esquizofrenia, los trastornos del carácter y la depresión como se describe en The dopamine D₄ receptor: a controversial therapeutic target. N.J. Hrib. Drugs de the future 25:587-611 (2000); Dopamine and sexual behavior. M. Melis y A. Argiolas. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 19:19-38 (1995); y Dopamine receptors: from structure to function. C. Missale, S.R. Nash, S. Robinson, M. Jabber y M. Caron. Physiological Reviews 78: 189-225 (1998).

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, son agonistas de la dopamina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Se ha informado que la dopamina y los agentes dopaminérgicos ejercen efectos cardiovasculares significativos farmacológicamente en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares (Chen FF, y Lin MT, Effects of dopamine, apomorfine gamma-hydroxybutyric acid, haloperidol, y pimozide on reflex bradycardia in rats, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1980) 214: 427-432), y se ha informado que datos in primats soportan la utilidad clínica potencial de los agonistas del receptor de dopamina para tratar enfermedades cardiovasculares (Hahn, RA y MacDonald BR, Primate cardiovascular responses mediated by dopaminine receptors: effects of N,N-dipropildopamina and LY171555, Journal de Phamacology y Experimental Therapeutics (1984) 229: 132-138.

Los compuestos de la presente invención , en particular 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol, son agonistas de la dopamina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de inflamación. Los agentes

dopaminérgicos pueden ejercer efectos anti-inflamatorios y ser útiles en el tratamiento de enfermedades cuando la inflamación desempeña un papel deteriorante (Bendele AM, Spaete SM, Benslay DN, y Bryant HU, Anti-inflammatory activity of pergolide, a dopamine receptor agonist, en Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1991) 259: 169-175. Los agentes dopaminérgicos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de cánceres (Lissoni P, Mandala M, Giani L, Malugani F, Secondino S, Zonato S, Rocco F, Gardani G, Efficacy of Bromocriptine in the Treatment of Metastatic Breast Cancer and Prostate Cancer-related Hyperprolactinemia, Neuroendocrinology Letters (2000) 21: 405-408).

El término "agonista", tal como aquí se lo utiliza, se refiere a un compuesto que interactúa con uno o más subtipos de receptores de dopamina e induce una respuesta bioquímica intracelular observable. La respuesta se mide en relación con un agonista total como la dopamina.

El término "vehículo aceptable para el uso farmacéutico", como se lo emplea en la presente documentación, significa un diluyente, un material encapsulante o una formulación auxiliar de cualquier tipo de carácter no tóxico y de forma sólida, semi – sólida o líquida. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos aceptables para el uso farmacéutico son azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones como almidón de maíz o almidón de papa, celulosa y sus derivados como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios, aceites como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles

como propilen glicol, ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, agentes buffer como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógeno, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y soluciones de buffer fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de cobertura, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes. Pueden existir conservadores y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

La presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención formulados juntos como uno o más vehículos no tóxicos aceptables para el uso farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración oral en forma sólida o líquida, para la inyección parenteral o para la administración rectal.

Se incluyen además dentro del alcance de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agonistas de la dopamina preparados y formulados en combinación con una o más composiciones no tóxicas aceptables para el uso farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración oral en forma líquida o sólida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a humanos y a otros mamíferos en forma oral, rectal, parenteral, intracistérica, intravaginal, intraperitoneal, tópica, (como por polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "parenteral", como se lo

emplea en la presente documentación, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La administración preferida para seres humanos es oral o sublingual.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles aceptables para el uso farmacéutico, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de ser usadas. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o transportadores adecuados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilen glicol, polietilenglicol, y semejantes), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de cobertura tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de agentes tensioactivos.

Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificadores y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por medio de la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, paraben, clorobutanol, ácido fenol sórbico y semejantes. Puede también resultar deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y semejantes. Puede conseguirse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de

agentes que demoren la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de la droga, resulta deseable disminuir la absorción de la droga de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con una solubilidad pobre en agua. La tasa de absorción de la droga depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción demorada de una droga administrada de forma parenteral se logra disolviendo o suspendiendo la droga en un vehículo aceitoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar – agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Si se desea, y para una distribución más afectiva, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta de administración a blanco tales como matrices de polímeros, liposomas y microsferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por medio de la filtración a través de un filtro que retiene bacterias o, por medio de la incorporación de agentes esterilizadores bajo la forma de composiciones sólidas estériles, las cuales pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de ser usadas.

Los compuestos pueden también estar en una forma microencapsulada, si resulta apropiada, con uno o más de los excipientes antes mencionados. Las

formas de dosificación sólidas de tabletas, ingeribles, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con coberturas y cáscaras tales como coberturas entéricas y otras coberturas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de tabletas y otros adyuvantes para tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas o píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes buffer. Pueden contener opcionalmente agentes opacantes y pueden también ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en alguna parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma demorada. Los ejemplos de composiciones embebibles que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas inyectables de depósito pueden hacerse formando matrices de microcápsulas de la droga en polímeros biodegradables tales como poliláctido – poliglicólido. Según la relación entre droga y polímero, y la naturaleza particular del polímero empleado, puede controlarse la tasa de liberación de la droga. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables también se preparan atrapando la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o por medio de la

incorporación de agentes esterilizadores bajo la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio estéril inyectable justo antes de ser usadas.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las soluciones acuosas inyectables o las suspensiones oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados, y agentes suspensores. La preparación estéril inyectable puede ser también una solución, una suspensión o una emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral tal como una solución en 1,3- butandiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse en forma convencional aceites fijos estériles como solventes o como medios de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte aceptable para el uso farmacéutico, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o (a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, alginatos, gelatina, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) combinadores tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (c) humectantes tales como glicerol (d) agentes desintegradores tales como agar – agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido

algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de solución tales como parafina, (f) aceleradores de absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) absorbentes tales como kaolina y arcilla bentónica, e (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes reguladores del pH.

Las composiciones sólidas de tipo semejante pueden también ser empleadas como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas de forma dura o blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y semejantes.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con coberturas y caparazones tales como coberturas entéricas y otras coberturas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacantes y pueden también ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en alguna parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma demorada. Los ejemplos de composiciones embebibles que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables para el uso farmacéutico. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes

y emulsificadores tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3- butilen glicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de castor y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden contener también coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificadores y suspensores, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, rocíos, inhalables o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico y con cualquier preservador o buffer necesario, según se lo requiera. Las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos, los ungüentos, los polvos y las soluciones para los ojos, están también contemplados dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los rocíos pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de

aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los rocíos pueden contener en forma adicional propelentes variados tales como cloroflorohidrocarburos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales aceptables para el uso farmacéutico derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por "sal aceptable para el uso farmacéutico" se interpreta aquellas sales que son, dentro del juicio médico reconocido, adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y semejantes, y están acordes con una relación razonable beneficio/riesgo. Las sales aceptables para el uso farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S M Berge et al describe sales aceptables para el uso farmacéutico en J Pharmaceutical Sciences (1977), 66: 1 et seq. Las sales se pueden preparar in situ durante la aislación final y la purificación de los compuestos de la invención o por separado, haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromohidrato, iodohidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato, y undecanoato.

Las sales aceptables para uso farmacéutico preferidas de la presente invención son bis((D)tartrato), bis((DL)tartrato), bis(bromuro), bis(sulfato), bis(fosfato), fumarato y tris(clorhidrato).

Una sal aceptable para uso farmacéutico aún más preferida de la presente invención es el bis((L)tartrato).

El término "prodroga aceptable para el uso farmacéutico" o "prodroga", como lo se emplea en la presente documentación, representa aquellas prodrogas de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico reconocido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y de animales inferiores sin una toxicidad, una irritación, una respuesta alérgica o reacciones semejantes indebidas, y de acuerdo con una relación razonable beneficio/riesgo, resultando efectivas para el uso que se pretende de ellas. Las prodrogas de la presente invención pueden transformarse rápidamente in vivo en los compuestos originales de la presente invención, por ejemplo, por medio de su hidrólisis en la sangre. Se brinda una discusión exhaustiva en T Higuchi y V Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, volumen 14 de la A C S Symposium Series, y en Edward B Roche, editor, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987), Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) sustituidos en RE con alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo o (NZ1Z2)carbonilo son profármacos. en particular, isobutilo 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato; 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol; y N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-

bencimidazol-1-carboxamida son ejemplos representativos de profármacos de compuestos de fórmula (I).

El término "éster aceptable para el uso farmacéutico", como lo se emplea en la presente documentación, se refiere a ésteres de compuestos de la presente invención que se hidrolizan in vivo, e incluye aquellos que se quiebran rápidamente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los ejemplos de ésteres aceptables para el uso farmacéutico, no tóxicos, de la presente invención incluyen éteres de C₁ a C₆ alquilo y ésteres de C₅ a C₇ cicloalquilo, aunque se prefieren ésteres de C₁ a C₄ alquilo. Los ésteres de los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales.

El término "amida aceptable para el uso farmacéutico", como lo se emplea en la presente documentación, se refiere a amidas de la presente invención derivadas de amonio, aminas primarias de C₁ a C₆ alquilo y aminas secundarias de C₁ a C₆ dialquilo. En el caso de las aminas secundarias, la amina puede también estar bajo la forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amonio, las amidas primarias de C₁ a C₃ alquilo y las amidas secundarias de C₁ a C₂ dialquilo. Las amidas de los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, rocíos, ungüentos e inhalables. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico y con cualquier preservante, buffer o propelente, según se los necesite. También se contemplan dentro del alcance

de esta invención formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oftálmicas.

Los niveles reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad de los compuestos activos que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para pacientes, composiciones y modos de administración en particular. El nivel elegido de dosificación dependerá de la actividad del compuesto particular, de la ruta de administración, de la severidad de la condición a tratar y de la condición y de la historia médica previa del paciente a tratar. Sin embargo, está dentro del conocimiento de la técnica comenzar la dosificación de los compuestos a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

La presente invención contempla compuestos de la presente invención sintetizados químicamente o formados, por ejemplo, por administración de un profármaco y la subsiguiente biotransformación in vivo a un compuesto de la presente invención.

Cuando se los utiliza en los tratamientos mencionados y en otros tratamientos, una cantidad eficaz para uso terapéutico de uno de los compuestos de la presente invención se puede emplear en forma pura o, cuando dichas formas existen, en una forma de sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga. Como alternativa, el compuesto se puede administrar como composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. La frase "cantidad eficaz para uso terapéutico" del compuesto de

la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para el tratamiento de trastornos, en una relación razonable de beneficio/ riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario de los compuestos y composiciones de la presente invención será determinado por el profesional médico dentro de un marco de juicio médico responsable. La dosis específica eficaz en la terapia de cada paciente en particular dependerá de una cantidad de factores entre los que se incluye la afección que se está tratando y su gravedad, la actividad del compuesto que se emplee, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente, el período de administración, la vía de administración, y el índice de excreción del compuesto específico que se emplea; la duración del tratamiento, las drogas usadas en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado y otros factores conocidos en la medicina. Por ejemplo, es una técnica conocida en el arte comenzar con dosis del compuesto en niveles inferiores para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta obtener el efecto deseado.

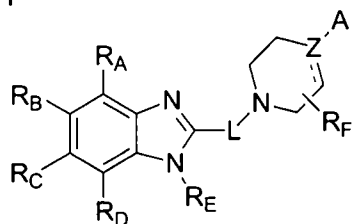
La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano u otro mamífero puede oscilar entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 30 mg/kg/día. A los efectos de la administración oral, las dosis más preferidas pueden encontrarse en el rango entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg/día. Para la administración sublingual, las dosis más preferidas pueden estar en el rango entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,15 mg/kg/día. Si se desea, la dosis efectiva diaria se puede dividir en múltiples dosis a los efectos de su administración; en consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales

cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

03-78835

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I) útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero

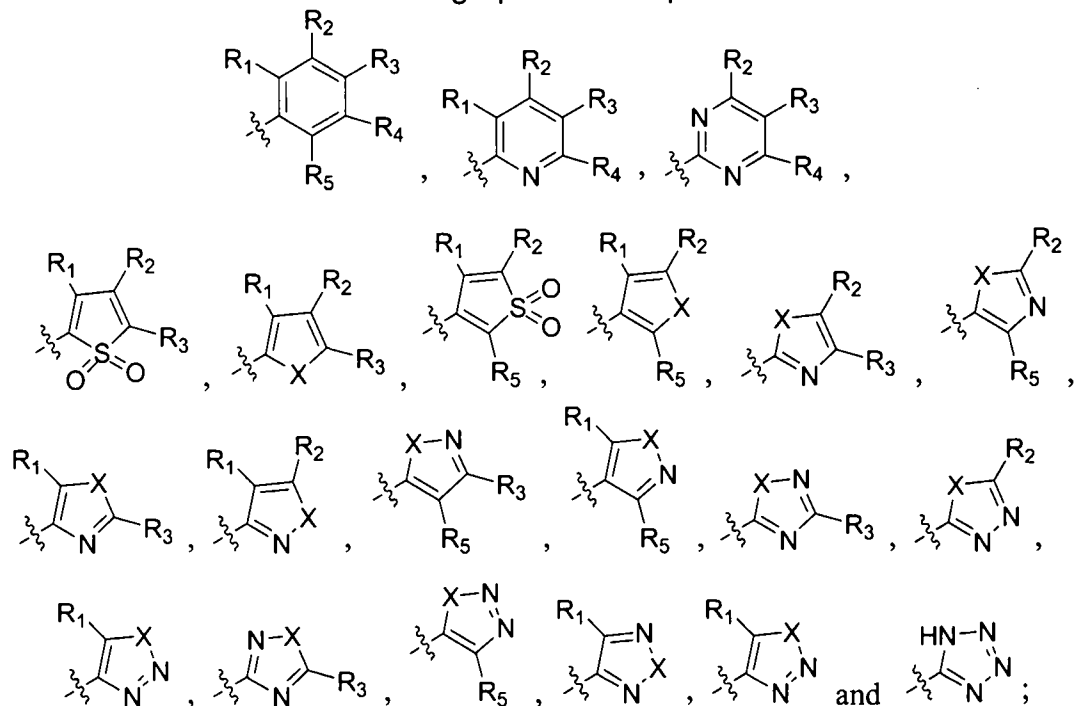


(I)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo,

CARACTERIZADO PORQUE

A se selecciona entre el grupo formado por



X se selecciona entre el grupo formado por NH, O y S;

L se selecciona entre el grupo formado por CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₂CH₂CH₂;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$, (NZ_1Z_2) carbonilo y (NZ_1Z_2) sulfonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_E se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo y (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo formado por N, C y CH; y

--- es un enlace cuando Z es C y --- está ausente cuando Z es N o CH.

2. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N; y

--- está ausente.

3. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

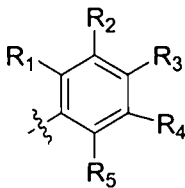
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente; y

A es



4. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

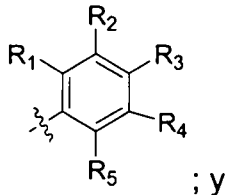
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



; y

R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

5. El compuesto de la cláusula 4 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
 2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-(metiltio)fenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; y
 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol.

6. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH₂;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

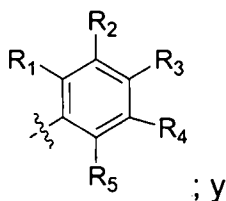
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R₁, R₂, R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno.

7. El compuesto de la cláusula 6 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol.

8. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

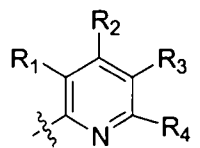
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente; y

A es



9. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

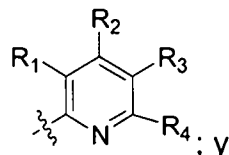
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

10. El compuesto de la cláusula 9 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

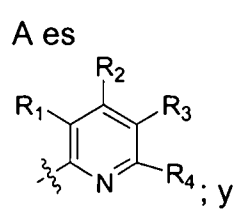
2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y
2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

11. El compuesto de la cláusula 9 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

12. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE
L es CH₂;
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;
R_E es hidrógeno;
R_F es alquilo;
Z es N;
--- está ausente;



R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

13. El compuesto de la cláusula 12 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por
2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol; y

2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

14. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

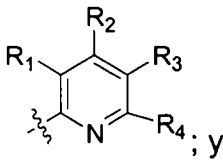
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y hidroxil.

15. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

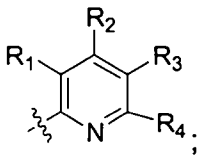
R_F es hidrógeno;

L es CH₂;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R₁, R₂ y R₄ son cada uno hidrógeno; y

R_3 es hidroxí.

16. El compuesto de la cláusula 15 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

17. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

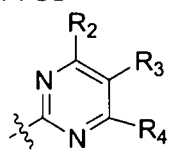
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente; y

A es



18. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

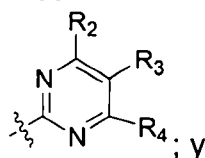
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

19. El compuesto de la cláusula 18 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

20. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

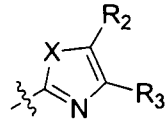
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente; y

A es



21. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

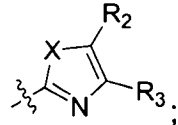
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno; y

X es S.

22. El compuesto de la cláusula 21 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

23. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

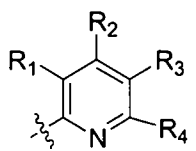
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E se selecciona entre el grupo formado por alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo y (NZ_1Z_2) carbonilo;

Z es N;

--- está ausente; y

A es



24. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

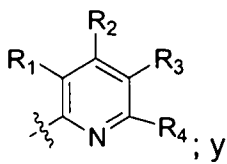
R_E se selecciona entre el grupo formado por alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, (NZ_1Z_2) carbonilo y heterociclocarbonilo donde la porción heterociclo de dicho heterociclocarbonilo es pirrolidinilo;

R_F es hidrógeno;

Z es N;

--- está ausente;

A es



R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

25. El compuesto de la cláusula 24 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol; y

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida.

26. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

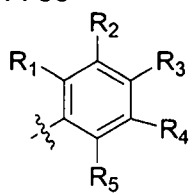
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es CH;

--- está ausente; y

A es



27. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH₂;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

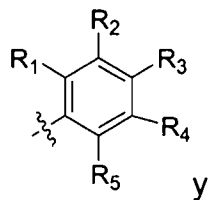
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es CH;

--- está ausente;

A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

28. El compuesto de la cláusula 27 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

29. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

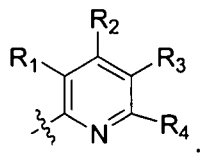
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es CH;

--- está ausente; y

A es



30. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH₂;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

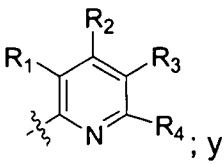
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es CH;

--- está ausente;

A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

31. El compuesto de la cláusula 30 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

32. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

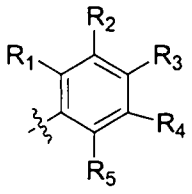
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es C;

--- es un enlace; y

A es



33. El compuesto de la cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE

L es CH₂;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

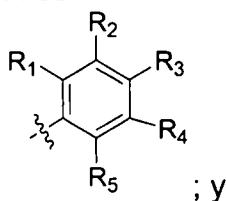
R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

Z es C;

--- es un enlace;

A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

34. El compuesto de la cláusula 33 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol.

35. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero.

36. El compuesto de la cláusula 35 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

37. El compuesto de la cláusula 35 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

38. El compuesto de la cláusula 35 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

39. El compuesto de la cláusula 35 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

40. El compuesto de la cláusula 35 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

41. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero.

42. El compuesto de la cláusula 41 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

43. El compuesto de la cláusula 41 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

44. El compuesto de la cláusula 41 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

45. El compuesto de la cláusula 41 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

46. El compuesto de la cláusula 41 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

47. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un antagonista del receptor adrenérgico útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero.

48. El compuesto de la cláusula 47 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

49. El compuesto de la cláusula 47 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

50. El compuesto de la cláusula 47 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

51. El compuesto de la cláusula 47 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

52. El compuesto de la cláusula 47 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

53. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo en combinación con un agonista de la dopamina útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero.

54. El compuesto de la cláusula 53 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

55. El compuesto de la cláusula 53 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

56. El compuesto de la cláusula 53 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

57. El compuesto de la cláusula 53 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

58. El compuesto de la cláusula 53 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

59. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina en un ser humano de sexo masculino.

60. El compuesto de la cláusula 59 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-([4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

61. El compuesto de la cláusula 59 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

62. El compuesto de la cláusula 59 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato). de 2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol .

63. El compuesto de la cláusula 59 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

64. El compuesto de la cláusula 59 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

65. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en un ser humano de sexo femenino.

66. El compuesto de la cláusula 65 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de
isobutilo;
2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-
bencimidazol;
N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-
carboxamida;
2-[(4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
2-[[4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-{[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

67. El compuesto o de la cláusula 65 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

68. El compuesto de la cláusula 65 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato) de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

69. El compuesto de la cláusula 65 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

70. El compuesto de la cláusula 65 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

71. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo. útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo formado por trastorno de déficit atencional con hiperactividad, mal de Alzheimer, consumo abusivo de drogas, mal de Parkinson, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del carácter y depresión en un mamífero.

72. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

- 2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
- 5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 5-fluoro-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;
- 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;
- N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;
- 2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
- 2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
- 2-[(4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
- 2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
- 2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[[[(2S)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-il]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y

2-{[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

73. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-{[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil}-1H-bencimidazol;
2-{[4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]metil}-1H-bencimidazol; y
2-{[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil}-1H-bencimidazol.

74. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-{[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

75. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato). de 2-{[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol

76. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-{[4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

77. El compuesto de la cláusula 71 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

78. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos cardiovasculares en un mamífero.

79. El compuesto de la cláusula 78 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;

5,7-dibromo-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

5-fluoro-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de isobutilo;

2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-bencimidazol;

N,N-dimetil-2-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxamida;

2-[(4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;

2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[(4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil)-1H-bencimidazol;

2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;

2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 2-[[2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
 N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida; y
 2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

80. El compuesto de la cláusula 78 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

81. El compuesto de la cláusula 78 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato). de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

82. El compuesto de la cláusula 78 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

83. El compuesto de la cláusula 78 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

84. Un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos inflamatorios en un mamífero.

85. El compuesto de la cláusula 84 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo formado por

2-[[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
5,7-dibromo-2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
5-fluoro-2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-carboxilato de
isobutilo;
2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-
bencimidazol;
N,N-dimetil-2-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-
carboxamida;
2-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]benzonitrilo;
2-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
4-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
2-[[4-[2-(metiltio)fenil]piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]fenol;
2-[[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-4-piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-
il}metansulfonamida; y
2-{[4-(3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol.

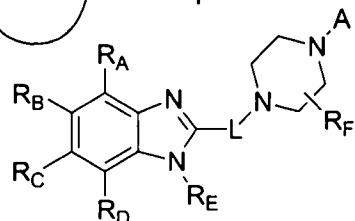
86. El compuesto de la cláusula 84 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

87. El compuesto de la cláusula 84 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es bis((L)tartrato). de 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol

88. El compuesto de la cláusula 84 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

89. El compuesto de la cláusula 84 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto de fórmula (I) es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

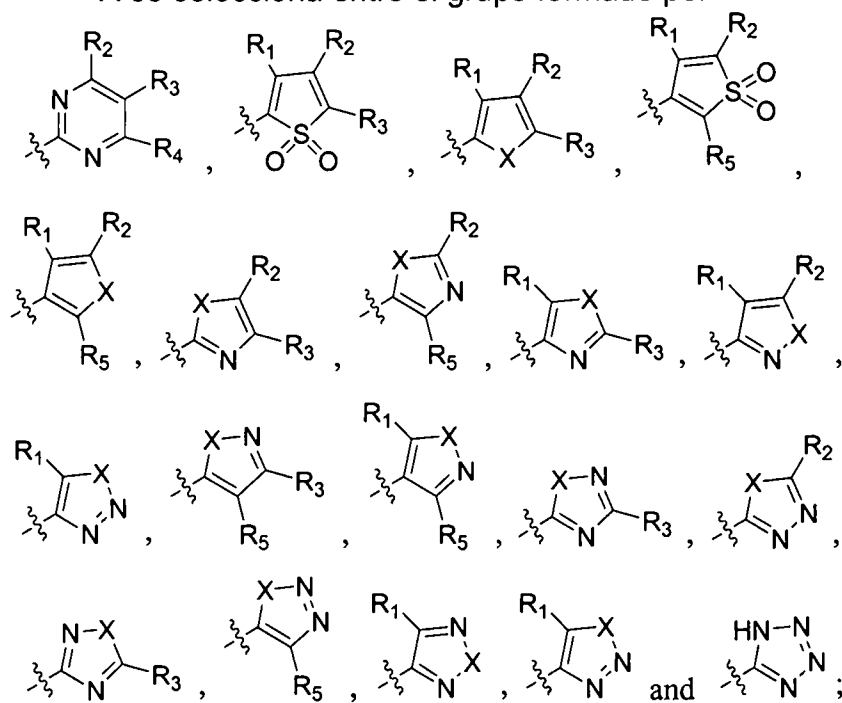
90. A compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (II)



(II)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, donde

A se selecciona entre el grupo formado por



X se selecciona entre el grupo formado por NH, O y S;

L se selecciona entre el grupo formado por CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo,

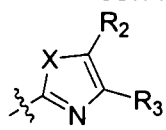
alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_E se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo y (NZ_1Z_2) carbonilo; y

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo;

con la salvedad de que cuando A es



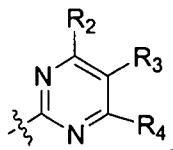
y X es S, entonces R_2 o R_3 tiene un valor distinto de hidrógeno.

91. Un compuesto de la cláusula 90 CARACTERIZADO PORQUE

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno; y

A es



92. Un compuesto de la cláusula 90 CARACTERIZADO PORQUE

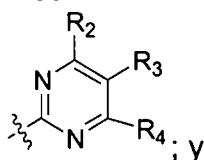
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

R_F es hidrógeno;

L es CH_2 ;

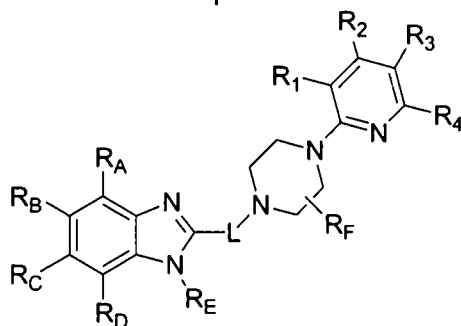
A es



R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno.

93. Un compuesto de la cláusula 92 CARACTERIZADO PORQUE es 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

94. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (III)



(III)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, donde

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alquiltio e hidroxilo;

L se selecciona entre el grupo formado por CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ y $CH_2CH_2CH_2CH_2$;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo;

R_E se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo y (NZ_1Z_2) carbonilo; y

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo;

con la salvedad de que cuando R_F es hidrógeno, than al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , o R_4 tiene un valor distinto de hidrógeno;

95. Un compuesto de la cláusula 94 CARACTERIZADO PORQUE

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno e hidroxilo;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno; y

R_E es hidrógeno.

96. Un compuesto de la cláusula 94 CARACTERIZADO PORQUE

R_1 , R_2 y R_4 son cada uno hidrógeno;

R_3 es hidroxi;

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno; y

R_F es hidrógeno.

97. Un compuesto de la cláusula 96 CARACTERIZADO PORQUE es 6-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

98. Un compuesto de la cláusula 94 CARACTERIZADO PORQUE

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno;

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno; y

R_F es alquilo.

99. Un compuesto de la cláusula 98 CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo formado por

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol;

2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol; y

2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

100. Un compuesto de la cláusula 94 CARACTERIZADO PORQUE

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilsulfonilamino;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno; y

R_E es hidrógeno.

101. Un compuesto de la cláusula 94 CARACTERIZADO PORQUE

R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno;

R_1 es alquilsulfonilamino;

L es CH₂;

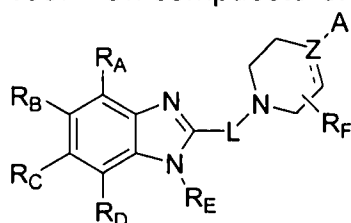
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno; y

R_F es hidrógeno.

102. Un compuesto de la cláusula 101 CARACTERIZADO PORQUE es N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida.

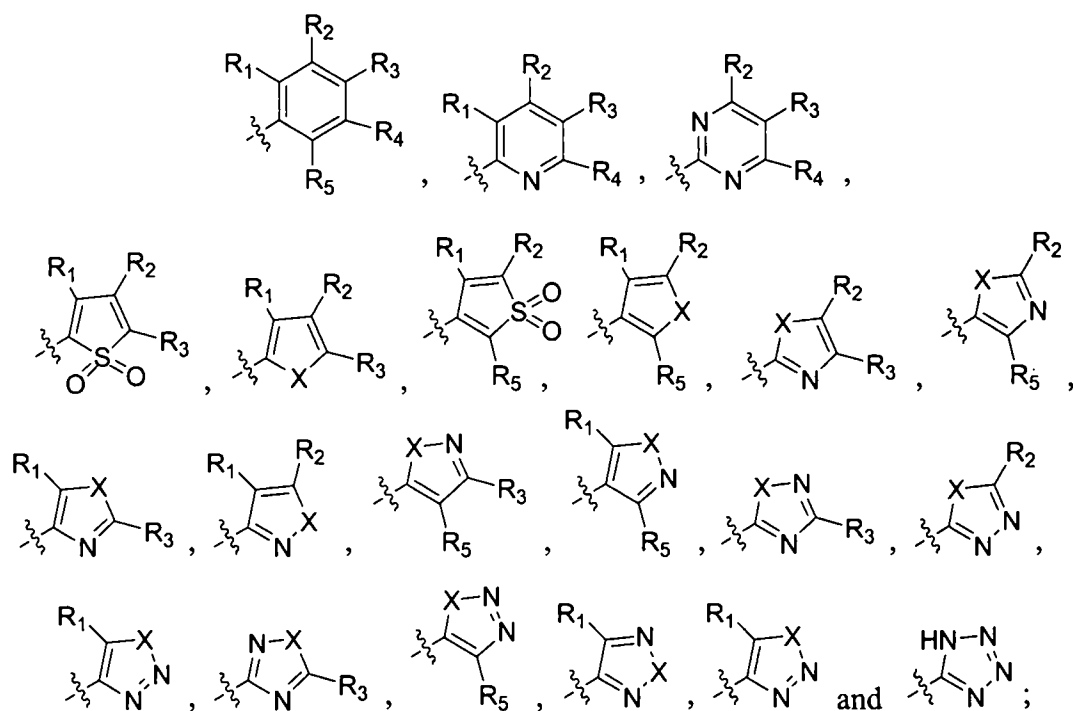
103. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (IV)



(IV)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida o prodroga del mismo, donde

A se selecciona entre el grupo formado por



X se selecciona entre el grupo formado por NH, O y S;

L se selecciona entre el grupo formado por CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)carbonilo donde Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi, alquenilo, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo,

hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) carbonilo donde Z_1 y Z_2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y formilo;

R_E se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclocarbonilo y (NZ_1Z_2) carbonilo;

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo;

Z se selecciona entre el grupo formado por C y CH ; y

--- es un enlace cuando Z es C y --- está ausente cuando Z es CH .

104. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

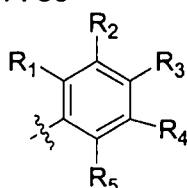
R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es CH ;

--- está ausente cuando Z es CH ; y

A es



105. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

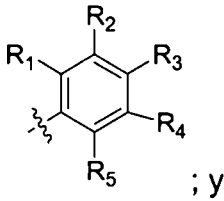
R_F es hidrógeno;

L es CH_2 ;

Z es CH;

--- está ausente cuando Z es CH;

A es



R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

106. Un compuesto de la cláusula 105 CARACTERIZADO PORQUE es 2-{{4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]metil}-1H-bencimidazol.

107. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

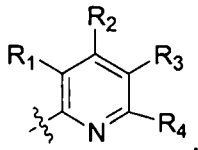
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es CH;

--- está ausente cuando Z es CH; y

A es



108. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

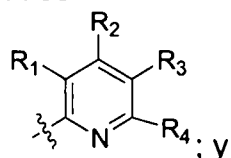
R_F es hidrógeno;

L es CH₂;

Z es CH;

--- está ausente cuando Z es CH;

A es



R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

109. Un compuesto de la cláusula 108 CARACTERIZADO PORQUE es 2-[(4-piridin-2-ilpiperidin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

110. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

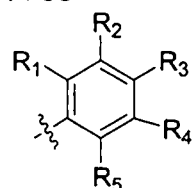
R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

Z es C;

--- es un enlace; y

A es



111. Un compuesto de la cláusula 103 CARACTERIZADO PORQUE

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_E es hidrógeno;

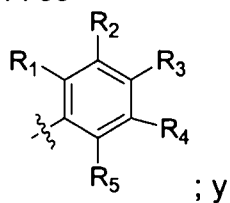
R_F es hidrógeno;

L es CH₂;

Z es C;

--- es un enlace;

A es



R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno.

112. Un compuesto de la cláusula 111 CARACTERIZADO PORQUE es 2-
[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol.

p.p. Abbott Laboratories

Matías F. Noetinger (1060)

Abbott Laboratories
ENSO: 6789 0001
180

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-02-499
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas

Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas

Washington, D.C. 20231

07 de agosto de 2001

ABBOTT LABORATORIES

STEVEN F. WEINSTOCK

700006714A

100 ABBOTT PARK ROAD

CHAD 0377/AP6D-2

ABBOTT PARK, IL 60064-6050

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE INSCRIPCION DE UN DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE CESIONES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS EE.UU. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN EL SALON DE BUSQUEDA DE CESIONES SEGÚN EL NUMERO DE ROLLO Y MARCO CUYA REFERENCIA APARECE A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE INSCRIPCION REFLEJA LA INFORMACION PRESENTE EN EL SISTEMA DE CESIONES DE PATENTES Y MARCAS. SI ENCUENTRA ALGUN ERROR O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE PONERSE EN CONTACTO CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACION EN EL 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIES HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE INSCRIPCION: 08/06/2001

ROLLO/MARCO: 011822/0822

NUMERO DE PAGINAS: 6

RESUMEN: CESION DEL INTERES DEL CESIONISTA (VER DOCUMENTO
PARA MAS DETALLES).

CESIONISTA:

COWART, MARLON D.

FECHA DOC: 07/23/2001

CESIONISTA:

BHATIA, PRAMILA A.

FECHA DOC: 07/20/2001

CESIONISTA:

DAANEN, JEROME F.

FECHA DOC: 07/24/2001

CESIONISTA:

STEWART, ANDREW O.

FECHA DOC: 07/20/2001

CESIONISTA:

PATEL, MEENA V.

FECHA DOC: 07/24/2001

CESIONISTA:

KOLASA, TCODOZYJ

FECHA DOC: 07/24/2001

CESIONISTA:

BRIONI, JORGE D.

FECHA DOC: 07/30/2001

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD CHADD D-

183

377/AP6D-2

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

NUMERO SERIAL: 09874484

FECHA DE REGISTRO: 06/05/2001

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISION:

LAZENA MARTIN, EXAMINADOR

DIVISION DE CESIONES

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Formato PTO-1595		Carátula Formato de Inscripción		No. 9233 P. 2 _____	
PATENTES UNICAMENTE					
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre el anexo.					
1. Nombre de la parte(s) que cede: Marlon D. Cowart Pramila A. Bhatia Jerome F. Daanen ¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? ☒ Sí ☐ No			2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n): Nombre: Abbott Laboratories Dirección Interna: _____ Dirección: CHAD D-377/AP6D-2 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050 ¿Se adjuntan el nombre & dirección adicionales? ☐ Sí ☒ No		
3. Naturaleza de la cesión: ☒ Cesión ☐ Acuerdo de seguridad ☐ Fusión ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de ejecución: Ver 1 en Anexo			4. Número de solicitud o número de patente: Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____ A. Solicitud de Patente No. No. Serial: 09/874.484 Fecha de Registro: 06/05/01		

185

	B. Patente No. Agenda del apoderado No. 6698.US.01 ¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No
5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: Steven F. Weinstock Dirección Interna: Abbott Laboratories CHAD 0377/AP6D-2	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: 1 7. Total derechos (37 CFR 3.41) ----\$40.00 ☐ Adjuntos ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito
Dirección: 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050	8. Número de la cuenta de depósito: 01-0025 (adjuntar copia por duplicado de esta página si paga por medio de la cuenta de depósito)
9. Declaración y firma Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original. Paul D. Yasger, Registro No. 37.477 (firma: ilegible) 8/6/01 Nombre de la persona que firma Firma Fecha Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento: 6	

FORMATO PTO-1595 FORMATO DE INSCRIPCIÓN DE LOS EE.UU. DEPARTAMENTO DE COMERCIO

PATENTES UNICAMENTE

1. Nombre de la parte(s) que cede:

Andrew O. Stewart

Meena V. Patel

Teodozyj Kolasa

Jorge D. Brioni

¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? Sí ☐ No ☒

Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: _____

Dirección Interna: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ Estado: _____ Código Postal: _____

Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: _____

Dirección Interna: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ Estado: _____ Código Postal: _____

¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? Sí ☐ No ☒

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente:

Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.

B. Patente No.

¿Se adjuntan números adicionales? Sí

☐

No

☒

Anexo al Formato PTO – 1595

Carátula Hoja de Registro

1. 07-23-01, 07-20-01, 07-24-01, 07-20-01, 07-24-01, 07-24-01, 07-30-01

CESION

POR CUANTO, MARLON D. COWART, PRAMILA A. BHATIA, JEROME F. DAANEN, ANDREW O. STEWART, MEENA V. PATEL, TEODOZYJ KOLASA y JORGE D. BRIONI, en adelante llamados los "Cesionistas" han hecho la invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada BENZIMIDAZOLES UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL ejecutada por los Cesionistas en la misma fecha que esta Cesión, los Cesionistas por el presente autorizan y solicitan al apoderado(s) mencionado en el Poder registrado en este caso para insertar aquí en paréntesis la fecha de registro y el número de solicitud de dicha solicitud cuando sean conocidos (Número de solicitud 09/874.484, registrada el 5 de junio de 2001;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una corporación organizada y existente según las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario", desea adquirir todos los derechos, títulos e intereses en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, según se expresa a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras causas contractuales adecuadas el recibo de lo cual los Cesionistas de los Cesionarios reconocen mediante el presente, los Cesionistas han vendido, cedido y transferido y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos en y de la invención y la solicitud de patente anteriormente identificada y cualquier patente que se emita para dicha invención en los Estados Unidos y en otras partes; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños de la misma en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo todo el derecho para reivindicar para cualquiera de dichas solicitudes todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de todas las continuaciones, divisiones, renovaciones, y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños definidos anteriormente; tener y poseer para el beneficio único y exclusivo del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el término o términos finales para todas las patentes.

Los Cesionistas por el presente acuerdan y convienen, tanto para los Cesionistas como para los representantes legales de los Cesionistas, que los Cesionistas ayudarán al Cesionario en el prosecución de las solicitudes de

patente anteriormente identificadas, para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija para cubrir la invención anteriormente identificada, para traspasar el título exclusivo al Cesionario en y de todas las otras solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños; y en la prosecución de cualquier interferencia que pueda surgir que comprenda a dicha invención, o dicha solicitud de patente o patente, y que los Cesionistas ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario solicite para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado para emitir patentes al Cesionario de acuerdo con los términos de esta Cesión.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cesionistas han firmado este acuerdo.

FECHADO: 7 - 23 - 01

(firma: ilegible)

Marlon D. Cowart

FECHADO: 7 / 20 / 01

(firma: ilegible)

Pramila A. Bhatia

FECHADO: 7 / 24 / 01

(firma: ilegible)

Jerome F. Daanen

FECHADO: 7 / 20 / 01

(firma: ilegible)

Andrew O. Stewart

FECHADO: 7 / 24 / 01

(firma: ilegible)

Meena V. Patel

FECHADO: 7 / 24 / 01

(firma: ilegible)

Teodozjy Kolasa

FECHADO: 7 / 30 / 01

(firma: ilegible)

Jorge D. Brioni

Yo, Mercedes E. Aguilar, mediante el presente certifico que he comparado el documento original con la copia anexa del mismo; y que la copia anexa es en todo una copia verdadera y exacta de dicho documento original.

Fechado en Abbott Park, Illinois este día 15 de agosto de 2003.

193



1. 1

1

ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIO DE ESTADO
Springfield, Illinois
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glen F. Gadiano
3. actuando como Notario Público, Condado de Cook
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. el día 25 de agosto de 2.0023
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. 75756
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Illinois
- JESSE WHITE

SECRETARIO DE ESTADO

ESTADO DE ILLINOIS

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2003,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Am Va
227302
G. S. O. S.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE SUJETA
PRESUPUESTO
2003 S/115 A N: 20
RELACIONES EXTERIORES



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GLEN F. GADIANO

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. AUGUST 25, 2003

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 75756

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

I, Mercedes E. Aguilar, hereby certify that I have compared the original document with the annexed copy thereof; and that the annexed copy is in all respects a true and accurate copy of the said original document.

Dated at Abbott Park, IL this 15th day of August, 2003.

Mercedes E. Aguilar

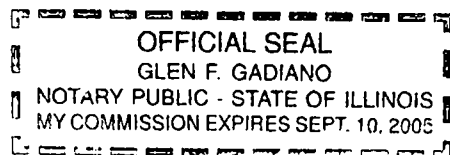
STATE OF ILLINOIS)

COUNTY OF LAKE) ss.

On 8/15/03 before me personally appeared,

Mercedes E. Aguilar, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

Glen F. Gadiano
NOTARY PUBLIC





197

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

AUGUST 07, 2001

PTAS

ABBOTT LABORATORIES
STEVEN F. WEINSTOCK
100 ABBOTT PARK ROAD
CHAD 0377/AP6D-2
ABBOTT PARK, IL 60064-6050

700006714A

700006714A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 08/06/2001

REEL/FRAME: 011822/0822
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
COWART, MARLON D.

DOC DATE: 07/23/2001

ASSIGNOR:
BHATIA, PRAMILA A.

DOC DATE: 07/20/2001

ASSIGNOR:
DAANEN, JEROME F.

DOC DATE: 07/24/2001

ASSIGNOR:
STEWART, ANDREW O.

DOC DATE: 07/20/2001

ASSIGNOR:
PATEL, MEENA V.

DOC DATE: 07/24/2001

ASSIGNOR:
KOLASA, TCODOZYJ

DOC DATE: 07/24/2001

ASSIGNOR:
BRIONI, JORGE D.

DOC DATE: 07/30/2001

198

011822/0822 PAGE 2

ASSIGNEE:

ABOTT LABORATORIES
100 ABOTT PARK ROAD CHADD D-
377/AP6D-2
ABOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

SERIAL NUMBER: 09874484
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 06/05/2001
ISSUE DATE:

LAZENA MARTIN, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

AUG. 6, 2001 3:06PM

NO. 9233 P. 2

199

FORM PTO-1595

(Rev. 6-93)

OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Patent and Trademark Office

Tab settings

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Marlon D. Cowart

Pramila A. Bhatia

Jerome F. Daanen

Additional name(s) of conveying party(ies) attached?

☒ Yes ☐ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: Abbott Laboratories

Internal Address:

Street Address: CHAD D-377/AP6D-2

100 Abbott Park Road

City: Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050

Additional name(s) & address(es) attached?

☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment☐ Merger☐ Security Agreement☐ Change of Name☐ Other

Execution Date: See I in Addendum

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No. (s)

Serial No.: 09/874,484

Filing Date: 06-05-01

Attorney Docket No: 6789.US.P1

B. Patent No. (s)

Additional numbers attached?

☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven F. Weinstock

Internal Address: Abbott Laboratories

CHAD 0377/AP6D-2

Street Address: 100 Abbott Park Road

City: Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050

6. Total number of applications and patents involved:

1

7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00

☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

01-0025

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Paul D. Yasger, Registration No.: 37,477

Name of Person Signing

Signature

Date

8/6/01

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document:

6

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20231

(Form PTO-1595-Recordation Form Cover Sheet - page 1 of 3)

200

FORM PTO-1595

RECORDATION FORM COVER SHEET U.S.

DEPARTMENT OF COMMERCE

(Rev. 6-93)

PATENTS ONLY

Patent and Trademark Office

OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

1. Name of conveying party(ies):

Andrew O. StewartMeena V. PatelTeodozyj KolasaJorge D. Brioni

Additional name(s) of conveying party(ies) attached?

Yes ☐No ☒

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: _____

Internal Address: _____

Street Address: _____

City: _____ State: _____ ZIP: _____

Name: _____

Internal Address: _____

Street Address: _____

City: _____ State: _____ ZIP: _____

Additional name(s) & address(es) attached?

Yes ☐No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached?

Yes ☐No ☒

AUG. 6. 2001 3:06PM

201

Attachment to Form PTO - 1595
Recordation Form Cover Sheet

1. 07-23-01, 07-20-01, 07-24-01, 07-20-01, 07-24-01, 07-24-01, 07-30-01

ASSIGNMENT

WHEREAS, MARLON D. COWART, PRAMILA A. BHATIA, JEROME F. DAANEN, ANDREW O. STEWART, MEENA V. PATEL, TEODOZYJ KOLASA and JORGE D. BRIONI, hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled BENZIMIDAZOLES THAT ARE USEFUL IN TREATING SEXUAL DYSFUNCTION executed by Assignors on the same date as this Assignment, and Assignors hereby authorize and request the attorney(s) listed on the Power of Attorney filed in this case to insert here in parentheses the filing date and application number of said application when known (Application number 09/874,484, filed June 5, 2001);

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents does sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere;

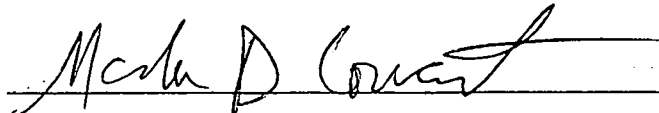
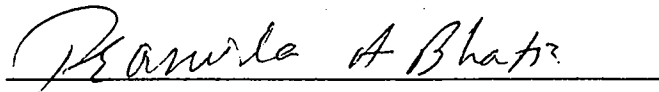
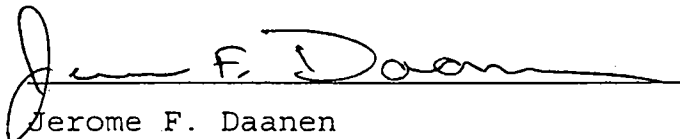
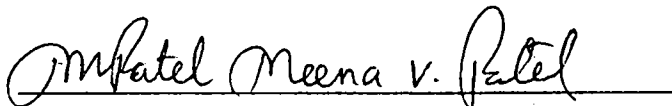
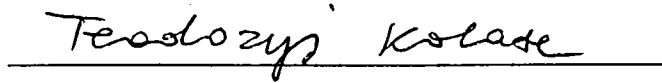
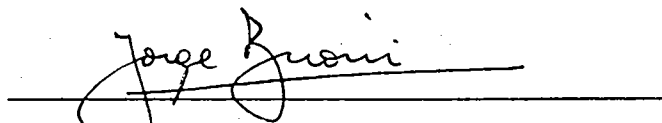
203

together with the entire right, title and interest in and to said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representatives, that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent applications identified above; in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above; in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications, patents, utility models and designs; and in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

DATED: 7-23-01
Marlon D. CowartDATED: 7/20/01
Pramila A. BhatiaDATED: 7/24/01
Jerome F. DaanenDATED: 7-20-01
Andrew O. StewartDATED: 7/24/01
Meena V. PatelDATED: 7/24/01
Teodozyj KolasaDATED: 7/30/01
Jorge D. Brioni

abbott
Caso: 6789 c 205

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-02-500
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas

Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas

Washington, D.C. 20231

07 de febrero de 2002

ABBOTT LABORATORIES

STEVEN F. WEINSTOCK

700010369A

100 ABBOTT PARK ROAD

CHAD 0377/AP6D-2

ABBOTT PARK, IL 60064-6050

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACION DE INSCRIPCION DE UN DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE CESIONES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS EE.UU. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN EL SALON DE BUSQUEDA DE CESIONES SEGÚN EL NUMERO DE ROLLO Y MARCO CUYA REFERENCIA APARECE A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE INSCRIPCION REFLEJA LA INFORMACION PRESENTE EN EL SISTEMA DE CESIONES DE PATENTES Y MARCAS. SI ENCUENTRA ALGUN ERROR O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE PONERSE EN CONTACTO CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACION EN EL 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIES HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE INSCRIPCION: 02/06/2002

ROLLO/MARCO: 012369/0025

NUMERO DE PAGINAS: 5

RESUMEN: CESION DEL INTERES DEL CESIONISTA (VER DOCUMENTO PARA MAS DETALLES).

CESIONISTA:

COWART, MARLON D.

FECHA DOC: 02/01/2002

CESIONISTA:

BHATIA, PRAMILA A.

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONISTA:

DAANEN, JEROME F.

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONISTA:

STEWART, ANDREW O.

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONISTA:

KOLASA, TCODOZYJ

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONISTA:

RHODE, JEFFREY J.

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONISTA:

PATEL, MEENA V.

FECHA DOC: 02/01/2002

CESIONISTA:

BRIONI JORGE D.

FECHA DOC: 01/29/2002

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

D-377/AP6D-2

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

NUMERO SERIAL: 10017939

FECHA DE REGISTRO: 12/14/2001

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISION:

PEARLENE FOSTER, EXAMINADOR

DIVISION DE CESIONES

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Formato PTO-1595		Carátula Formato de Inscripción		No. 4116 P. 2 _____	
PATENTES UNICAMENTE					
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre el anexo.					
1. Nombre de la parte(s) que cede: Marlon D. Cowart Pramila A. Bhatia Jerome F. Daanen ¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? ☒ Sí ☐ No			2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n): Nombre: Abbott Laboratories Dirección Interna: D377/AP6D-2 Dirección: 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050 ¿Se adjuntan el nombre & dirección adicionales? ☐ Sí ☒ No		
3. Naturaleza de la cesión: ☒ Cesión ☐ Acuerdo de seguridad ☐ Fusión ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de ejecución: Ver 1 en Anexo			4. Número de solicitud o número de patente: Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____ A. Solicitud de Patente No. No. Serial: 10/017.939 Fecha de Registro: 12/14/01 Agenda del Apoderado No.: 6789.US.P2		

	B. Patente No. Agenda del apoderado No. 6698.US.01 ¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No									
5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: Steven F. Weinstock Dirección Interna: D-377/AP6D-2	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: 1 7. Total derechos (37 CFR 3.41) ----\$40.00 ☐ Adjuntos ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito									
Dirección: 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050	8. Número de la cuenta de depósito: 01-0025 (adjuntar copia por duplicado de esta página si paga por medio de la cuenta de depósito)									
9. Declaración y firma Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original. <table border="0"> <tr> <td>Paul D. Yasger, Registro No. 37.477</td> <td>(firma: ilegible)</td> <td>2/6/01</td> </tr> <tr> <td>Nombre de la persona que firma</td> <td>Firma</td> <td>Fecha</td> </tr> <tr> <td>Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento:</td> <td colspan="2"> 5 </td> </tr> </table>		Paul D. Yasger, Registro No. 37.477	(firma: ilegible)	2/6/01	Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha	Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento:	5	
Paul D. Yasger, Registro No. 37.477	(firma: ilegible)	2/6/01								
Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha								
Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento:	5									

PATENTES UNICAMENTE

1. Nombre de la parte(s) que cede:

Andrew O. Stewart

Meena V. Patel

Teodozyj Kolasa

Jorge D. Brioni

Jeffrey J. Rohde

¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? Sí ☐ No ☒

Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: _____

Dirección Interna: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ Estado: _____ Código Postal: _____

Nombre y dirección de la parte(s) que recibe:

Nombre: _____

Dirección Interna: _____

Dirección: _____

Ciudad: _____ Estado: _____ Código Postal: _____

¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? Sí ☐ No ☒

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente:

Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.

B. Patente No.

¿Se adjuntan números adicionales? Sí

☐

No

☒

Anexo al Formato PTO – 1595

Carátula Hoja de Registro

1. 02-01-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 02-01-02, 01-29-02

CESION

POR CUANTO, MARLON D. COWART, PRAMILA A. BHATIA, JEROME F. DAANEN, ANDREW O. STEWART, MEENA V. PATEL, TEODOZYJ KOLASA JORGE D. BRIONI y JEFFREY J. ROHDE, en adelante llamados los "Cesionistas" han hecho la invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada BENZIMIDAZOLES UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL que tiene Número Serial de Solicitud de Patente 10/017.939 y fue registrada el 14 de diciembre de 2001;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una corporación organizada y existente según las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario", desea adquirir todos los derechos, títulos e intereses en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, según se expresa a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas, el recibo de lo cual los

Cesionistas de los Cesionarios reconocen mediante el presente, los Cesionistas han vendido, cedido y transferido y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos y en otras partes en y de la invención y la solicitud de patente anteriormente identificada y cualquier patente que se emita para dicha invención en los Estados Unidos y en otras partes; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños de la misma en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo todo el derecho para reivindicar para cualquiera de dichas solicitudes todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de todas las continuaciones, divisiones, renovaciones, y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños definidos anteriormente; tener y poseer para el beneficio único y exclusivo del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el término o términos finales para todas las patentes.

Los Cesionistas por el presente acuerdan y convienen, tanto para los Cesionistas como para los representantes legales de los Cesionistas, que los Cesionistas tienen todo el derecho de ceder el interés cedido por esta Cesión; y que los Cesionistas ayudarán al Cesionario en la prosecución de las solicitudes de

patente anteriormente identificadas, para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija para cubrir la invención anteriormente identificada, para traspasar el título exclusivo al Cesionario en y de todas las otras solicitudes de patente y patentes, en la prosecución de cualquier interferencia que pueda surgir que comprenda a dicha invención, o dicha solicitud de patente o patente, y en ayudar al Cesionario para hacer cumplir cualquier derecho que surja de esta Cesión; y que los Cesionistas ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario solicite para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado para emitir patentes al Cesionario de acuerdo con los términos de esta Cesión.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cesionistas han firmado este acuerdo.

FECHADO: 2 - 01 - 02

(firma: ilegible)

Marlon D. Cowart

FECHADO: 1 / 29 / 02

(firma: ilegible)

Pramila A. Bhatia

FECHADO: 1 / 29 / 02

(firma: ilegible)

Jerome F. Daanen

FECHADO: 1 / 29 / 02

(firma: ilegible)

Andrew O. Stewart

FECHADO: 1 / 29 / 02

(firma: ilegible)

Meena V. Patel

FECHADO: 1 / 29 / 03

(firma: ilegible)

Teodozjy Kolasa

FECHADO: 2 / 01 / 02

(firma: ilegible)

Jorge D. Brioni

FECHADO: 1 / 29 / 02

(firma: ilegible)

Jeffrey J. Rohde

218

(firma: ilegible)



Mi Comisión Expira el 10 de septiembre de 2005

ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIO DE ESTADO

Springfield, Illinois

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glen F. Gadiano
3. actuando como Notario Público, Condado de Cook
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. el día 25 de agosto de 2.0023
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. 75757
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de Illinois

JESSE WHITE

SECRETARIO DE ESTADO

ESTADO DE ILLINOIS

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2003,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Chavez
277304
Goobz
CUYA FIRMA APOYACE EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PO SE AGUVE
RESPONDE POR EL TEXTO
[Signature]
OBJETO A N: 21
...IZACIONES



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GLEN F. GADIANO

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. AUGUST 25, 2003

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 75757

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



I, Mercedes E. Aguilar, hereby certify that I have compared the original document with the annexed copy thereof; and that the annexed copy is in all respects a true and accurate copy of the said original document.

Dated at Abbott Park, IL this 15th day of August, 2003.

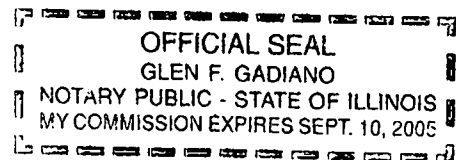
Mercedes E. Aguilar

STATE OF ILLINOIS)

COUNTY OF LAKE) ss.

On 8/15/03 before me personally appeared,
Mercedes E. Aguilar, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

Glen F. Gadiano
NOTARY PUBLIC



6789 USP2 222



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

FEBRUARY 07, 2002

PTAS

STEVEN F. WEINSTOCK
D-377/AP6D-2
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6050

700010369A

700010369A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 02/06/2002

REEL/FRAME: 012369/0025
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

COWART, MARLON D.

DOC DATE: 02/01/2002

ASSIGNOR:

BHATIA, PRAMILA A.

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNOR:

DAANEN, JEROME F.

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNOR:

STEWART, ANDREW O.

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNOR:

KOLASA, TEODOZYJ

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNOR:

ROHDE, JEFFREY J.

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNOR:

PATEL, MEENA V.

DOC DATE: 02/01/2002

223

012369/0025 PAGE 2

ASSIGNOR:

BRIONI, JORGE D.

DOC DATE: 01/29/2002

ASSIGNEE:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

D377/AP6D-2

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

SERIAL NUMBER: 10017939

FILING DATE: 12/14/2001

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

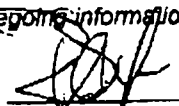
PEARLENE FOSTER, EXAMINER

ASSIGNMENT DIVISION

OFFICE OF PUBLIC RECORDS

224

02/06/2002
700010369

Form PTO-1595 (Rev. 03/01) OMB No. 0851-0027 (exp. 5/31/2002) Tab settings ⇨ ⇨ ⇨		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY		U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE U.S. Patent and Trademark Office	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.					
1. Name of conveying party(ies): Marlon D. Cowart Pramila A. Bhatia Jerome F. Daanen		2. Name and address of receiving party(ies) Name: <u>Abbott Laboratories</u> Internal Address: <u>D377/AP6D-2</u> Street Address: <u>100 Abbott Park Road</u> City: <u>Abbott Park</u> State: <u>IL</u> Zip: <u>60064-6050</u>			
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☒ Yes ☐ No		Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No			
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other _____		Execution Date: <u>See 1 in Addendum</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____ A. Patent Application No.(s) Serial No.: <u>10/017,939</u> Filing Date: <u>12-14-01</u> Attorney Docket No.: <u>6789.US.P2</u> Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No					
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: <u>Steven F. Weinstock</u> Internal Address: <u>D-377/AP6D-2</u> Street Address: <u>100 Abbott Park Road</u> City: <u>Abbott Park</u> State: <u>IL</u> Zip: <u>60064-6050</u>		6. Total number of applications and patents involved: <u>1</u> 7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ <u>40.00</u> ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account 8. Deposit account number: <u>01-0025</u> (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)			
DO NOT USE THIS SPACE					
9. Statement and signature. <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.</i> <u>Paul D. Yagser, Reg. No. 37,477</u> Name of Person Signing  Signature <u>2/6/02</u> Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents <u>5</u>					

Form PTO-1595 (Rev. 03/01) OMB No. 0651-0027 (exp. 5/31/2002)	RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE U.S. Patent and Trademark Office
1. Name of conveying party(ies):		
<u>Andrew O. Stewart</u>	<u>Meena V. Patel</u>	
<u>Toodozyj Kolasa</u>	<u>Jorge D. Brioni</u>	
<u>Jeffrey J. Rohde</u>		
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		
2. Name and address of receiving party(ies)		
Name: _____		
Internal Address: _____		
Street Address: _____		
City: _____ State: _____ ZIP: _____		

Name and address of receiving party(ies)		
Name: _____		
Internal Address: _____		
Street Address: _____		
City: _____ State: _____ ZIP: _____		
Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No		
4. Application number(s) or patent number(s):		
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____		
A. Patent Application No.(s)	B. Patent No.(s)	
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No		

FEB. 6. 2002 3:35PM

NO. 4116 P. 4

226

Attachment to Form PTO - 1595
Recordation Form Cover Sheet

1. 02-01-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 01-29-02, 02-01-02, 01-29-02

ASSIGNMENT

WHEREAS, MARLON D. COWART, PRAMILA A. BHATIA, JEROME F. DAANEN, ANDREW O. STEWART, MEENA V. PATEL, TEODOZYJ KOLASA, JORGE D. BRIONI and JEFFREY J. ROHDE hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled BENZIMIDAZOLES THAT ARE USEFUL IN TREATING SEXUAL DYSFUNCTION that has a U.S. Patent Application Serial Number of 10/017,939 and was filed on December 14, 2001;

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States and elsewhere in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere; together with the entire right, title and interest in and to said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representative, that Assignors have the full right to convey the interest assigned by this Assignment; and that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent

applications identified above, in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above, in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications and patents, in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent, and in assisting Assignee in enforcement of any rights arising out of this Assignment; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

DATED: 2-01-02

Marlon D. Cowart
Marlon D. Cowart

DATED: 1-29-02

Pramila A. Bhatia
Pramila A. Bhatia

DATED: 1-29-02

Jerome F. Daanen
Jerome F. Daanen

DATED: 1-29-02

Andrew O. Stewart
Andrew O. Stewart

DATED: 1-29-02

Meena V. Patel
Meena V. Patel

DATED: 1/29/02

Teodozys Kolasa
Teodozys Kolasa

DATED: 2/01/02

Jorge D. Bion
Jorge D. Bion

DATED: 1/29/02

Jeffrey J. Rohde
Jeffrey J. Rohde

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-02-501
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas

Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas

Washington, D.C. 20231

27 de junio de 2001

ABBOTT LABORATORIES

STEVEN F. WEINSTOCK

700006000A

100 ABBOTT PARK ROAD

CHAD 0377/AP6D-2

ABBOTT PARK, IL 60064-6050

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE INSCRIPCION DE UN DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE CESIONES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS EE.UU. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN EL SALON DE BUSQUEDA DE CESIONES SEGÚN EL NUMERO DE ROLLO Y MARCO CUYA REFERENCIA APARECE A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE INSCRIPCION REFLEJA LA INFORMACION PRESENTE EN EL SISTEMA DE CESIONES DE PATENTES Y MARCAS. SI ENCUENTRA ALGUN ERROR O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE PONERSE EN CONTACTO CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACION EN EL 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIES HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE INSCRIPCION: 06/25/2001

ROLLO/MARCO: 011691/0185

NUMERO DE PAGINAS: 4

RESUMEN: CESION DEL INTERES DEL CESIONISTA (VER DOCUMENTO
PARA MAS DETALLES).

CESIONISTA:

BRIONI JORGE D.

FECHA DOC: 06/07/2001

CESIONISTA:

STEWART, ANDREW O.

FECHA DOC: 06/08/2001

CESIONISTA:

COWART, MARLON D.

FECHA DOC: 06/08/2001

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

CHAD 0377/AP6D-2

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

NUMERO SERIAL: 09803537

FECHA DE REGISTRO: 03/09/2001

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISION:

SHARON BROOKS, EXAMINADOR

DIVISION DE CESIONES

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

Formato PTO-1595		Carátula Formato de Inscripción		No. 8535 P. 2 _____	
PATENTES UNICAMENTE					
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre el anexo.					
1. Nombre de la parte(s) que cede: Jorge D. Brioni Andrew O. Stewart Marlon D. Cowart ¿Se adjunta el nombre adicional de la parte(s) que cede? ☐ Sí ☒ No			2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n): Nombre: Abbott Laboratories Dirección Interna: CHAD 0377/AP6D-2 Dirección: 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050 ¿Se adjuntan el nombre & dirección adicionales? ☐ Sí ☒ No		
3. Naturaleza de la cesión: ☒ Cesión ☐ Acuerdo de seguridad ☐ Fusión ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de ejecución: 06/07/01, 06/08/01, 06/08/01			4. Número de solicitud o número de patente: Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____ A. Solicitud de Patente No. No. Serial: 09/803.537 Fecha de Registro: 03/09/01 Agenda del Apoderado No.: 6789.US.01 B. Patente No.		

	¿Se adjuntan números adicionales?	
	☐ Sí	☒ No
5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: Steven F. Weinstock Dirección Interna: Abbott Laboratories CHAD 0377/AP6D-2	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: 1 7. Total derechos (37 CFR 3.41) ----\$40.00 ☐ Adjuntos ☒ Autorizados para ser cargados a la cuenta de deposito	
Dirección: 100 Abbott Park Road Ciudad: Abbott Park Estado: IL Código Postal: 60064-6050	8. Número de la cuenta de depósito: 01-0025 (adjuntar copia por duplicado de esta página si paga por medio de la cuenta de depósito)	
9. Declaración y firma Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.		
Paul D. Yasger, Registro No. 37.477	(firma: ilegible)	2/6/01
Nombre de la persona que firma	Firma	Fecha
Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y el documento:	4	

CESION

POR CUANTO, JORGE D. BRIONI, ANDREW O. STEWART y MARLON D. COWART, en adelante llamados los "Cesionistas" han hecho la invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada COMPUESTO DE PIPERAZINA BENZIMIDAZOLE UTIL EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION SEXUAL ejecutada por los Cesionistas en la misma fecha que esta Cesión, y los Cesionistas por el presente autorizan y solicitan al apoderado(s) que se menciona en el Poder registrado en este caso para que inserte aquí en paréntesis la fecha de registro y el número de solicitud de dicha solicitud cuando se conozca (Número de Solicitud 09/803.537, registrada el 9 de marzo de 2001;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una corporación organizada y existente según las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario", desea adquirir todos los derechos, títulos e intereses en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, según se expresa a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas, el recibo de lo cual los Cesionistas reconocen de los Cesionarios mediante el presente, los Cesionistas han vendido, cedido y transferido y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos y otras partes en y de la invención y la solicitud de patente anteriormente identificada y cualquier patente que se emita para dicha invención en los Estados Unidos y en otras partes; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños de la misma en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo todo el derecho para reivindicar para cualquiera de dichas solicitudes todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todos los derechos, títulos e intereses en y de todas las continuaciones, divisiones, renovaciones, y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños definidos anteriormente; tener y poseer para el beneficio único y exclusivo del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el término o términos finales para todas las patentes.

Los Cesionistas por el presente acuerdan y convienen, tanto para los Cesionistas como para los representantes legales de los Cesionistas, que los

Cesionistas tienen todo el derecho de ceder el interés cedido por esta Cesión; y que los Cesionistas ayudarán al Cesionario en la prosecución de las solicitudes de patente anteriormente identificadas; para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija para cubrir la invención anteriormente identificada, para traspasar el título exclusivo al Cesionario en y de todas las otras solicitudes de patente, patentes, modelos utilitarios y diseños; y en la prosecución de cualquier interferencia que pueda surgir que comprenda a dicha invención, o dicha solicitud de patente o patente; y que los Cesionistas ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario requiera para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado para emitir patentes al Cesionario de acuerdo con los términos de esta Cesión.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cesionistas han firmado este acuerdo.

FECHADO: 6 – 7 - 01

(firma: ilegible)

Jorge D. Brioni

FECHADO: 6 / 8 / 01

(firma: ilegible)

Andrew O. Stewart

FECHADO: 6 / 8 / 01

(firma: ilegible)

Marlon D. Cowart



238

(firma: ilegible)



(firma: ilegible)

5

Glen F. Gadiano

Notario Público, Estado de Illinois

10

ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIO DE ESTADO
Springfield, Illinois
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glen F. Gadiano
3. actuando como Notario Público, Condado de Cook
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. el día 25 de agosto de 2.0023
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. 75755
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Illinois
- JESSE WHITE

SECRETARIO DE ESTADO

ESTADO DE ILLINOIS

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2003,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE

RELACIONES EXTERIORES

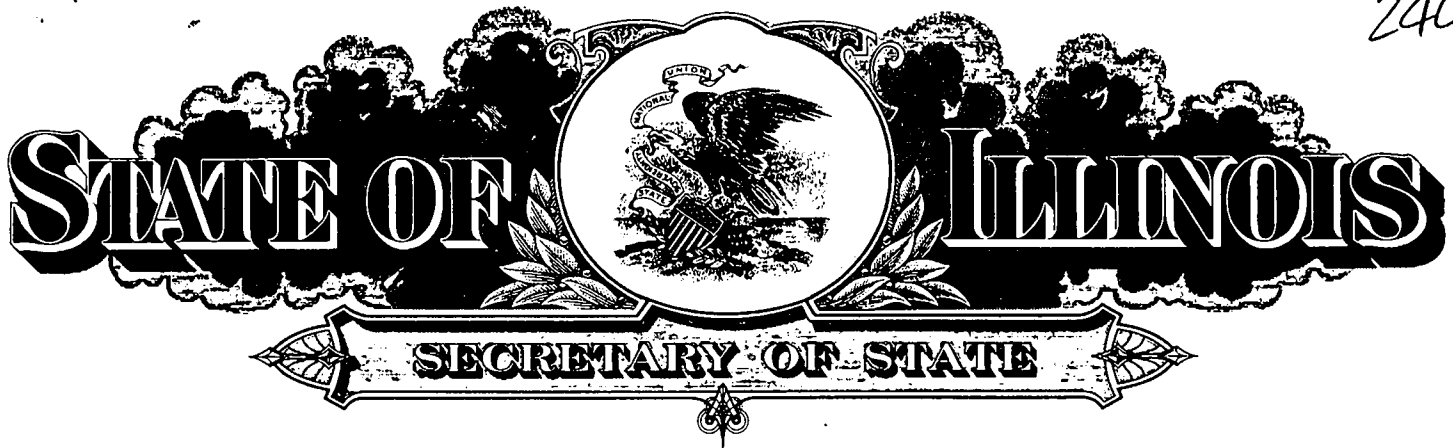
[Signature]

227303

[Signature]

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SERENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE PUEDE
RESPONDER POR TELÉFONO
2003 SEP 21 VI: 21
[Signature]
SECRETARÍA DE RELACIONES
E.C.



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GLEN F. GADIANO

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. AUGUST 25, 2003

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 75755

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



I, Mercedes E. Aguilar, hereby certify that I have compared the original document with the annexed copy thereof; and that the annexed copy is in all respects a true and accurate copy of the said original document.

Dated at Abbott Park, IL this 15th day of August, 2003.

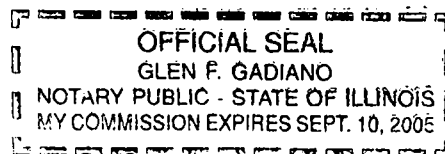
Mercedes E. Aguilar

STATE OF ILLINOIS)

COUNTY OF LAKE) ss.

On 8/15/03 before me personally appeared,
Mercedes E. Aguilar, personally known to me to be the person named in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that she executed the same as her free act and deed.

Glen F. Gadiano
NOTARY PUBLIC



242



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

JUNE 27, 2001

PTAS

ABBOTT LABORATORIES
STEVEN F. WEINSTOCK
CHAD 0377/AP6D-2
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6050

700006000A

700006000A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 06/25/2001

REEL/FRAME: 011691/0185
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

BRIONI, JORGE D.

DOC DATE: 06/07/2001

ASSIGNOR:

STEWART, ANDREW O.

DOC DATE: 06/08/2001

ASSIGNOR:

COWART, MARLON D.

DOC DATE: 06/08/2001

ASSIGNEE:

ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
CHAD 0377/AP6D-2
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6050

SERIAL NUMBER: 09803537
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 03/09/2001
ISSUE DATE:

011691/0185 PAGE 2

SHARON BROOKS, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

244

JUN 25 2001-10:21AM

NO. 8535

P. 2

FORM PTO-1005
(Rev. 6-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/04)RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLYU.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

Tab settings

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Jorge D. Brioni

Andrew O. Stewart

Marlon D. Cowart

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: Abbott Laboratories

Internal Address: CHAD 0377/AP6D-2

Street Address: 100 Abbott Park Road

City: Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment☐ Merger☐ Security Agreement☐ Change of Name☐ Other

Execution Date: 06/07/01, 06/08/01, 06/08/01

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)

Serial No.: 09/803,537

Filing Date: 03/09/01

Atty. Docket No.: 6789 US. 01 Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven F. Weinstock

Internal Address: Abbott Laboratories

CHAD 0377/AP6D-2

Street Address: 100 Abbott Park Road

City: Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00

☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

0120025

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Paul D. Yasger, Registration No.: 37,477

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 4

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20531

ASSIGNMENT

WHEREAS, JORGE D. BRIONI, ANDREW O. STEWART, and MARLON D. COWART, hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled A BENZIMIDAZOLE PIPERAZINE COMPOUND USEFUL IN TREATING SEXUAL DYSFUNCTION executed by Assignors on the same date as this Assignment, and Assignors hereby authorize and request the attorney(s) listed on the Power of Attorney filed in this case to insert here in parentheses the filing date and application number of said application when known (Application number 09/803,537, filed March 9, 2001);

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents does sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere; together with the entire right, title and interest in and to

said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representatives, that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent applications identified above; in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above; in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications, patents, utility models and designs; and in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

DATED: 6-7-01

Jorge D. Brioni
Jorge D. Brioni

DATED: 6-8-01

Andrew O. Stewart
Andrew O. Stewart

DATED: 6-8-01

Marlon D. Cowart
Marlon D. Cowart

Radicacion : 03078835 00000000 Folios: 247
 Fecha (AMD): 2003-09-09 16:04:20
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 25
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

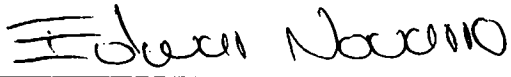
- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


 Firma Responsable

Fecha 09-09-2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Folio 249

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
Abbott Laboratories.

60140

REFERENCIA:	Radicación No.	03-78835
	Solicitud Internacional	PCT/US02/07791
	Fecha inicio fase nacional	09/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1360
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

30 OCT. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202061