



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04 75772

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE N-BIFENIL-AMINOCICLOALCANCARBOXAMIDA CON UN SUSTITUYENTE
SOBRE EL METILO UTILES COMO ANTAGONISTAS DE BRADICININA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 237/24 A61K31/165 ; 31/33

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA
T.P. 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 4 AGO 2004

QF
LS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación 04075772 00000000 Folios 160
 Fecha (AMD) 2004-08-04 17 21:22
 Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre **MERCK & CO , INC**

Dirección 126 East Lincoln Avenue,
 Rahway NJ 07085-0907 Estados Unidos
 de América

Nacionalidad o Domicilio Rahway, Estado
 de New Jersey, Estados Unidos de
 América

Lugar de Constitución Estado de New
 Jersey, Estados Unidos de América

Teléfono 3264270 Fax 8069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre **ALICIA LLOREDA**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
 Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 8069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
 CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre **WOOD, Michael R ANTHONY Neville J , BOCK, Mark, G , FENG,
 Dong-Mei, KUDUK Scott, D , SU, Dai-Shi y WAI, Jenny Miu-chum**

Dirección 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07085-0907 Estados Unidos
 de América

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US03/03338

Fecha 04/02/03

Publicación Internacional No WO 03/066577 A1

Fecha 14/08/03

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE N-BIFENIL-AMINOCICLOALCANCARBOXAMIDA CON UN
 SUSTITUYENTE SOBRE EL METILO UTILES COMO ANTAGONISTAS DE BRADICININA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 237/24 A61K31/165; 31/33

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
 US

(32) Fecha

08/02/02
 12/09/02

(31) Número de Solicitud

60/355,062
 60/410,172

⑨

Comprobante de Pago No 04 - 58.840

Fecha 26-07-04

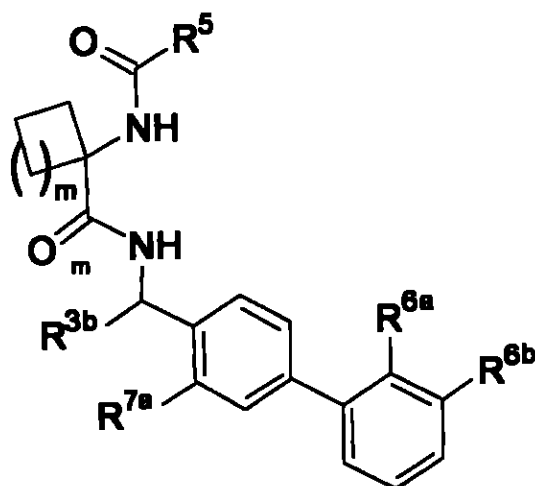
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ 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 con su traducción Publicación con su traducción Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones

⑪

FIGURA CARACTERISTICA



I(3)

⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLORED A

FIRMA:

C C 39 690 713 Usaquén T P 53 215

NIT 800176080-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 84875772 00000000 Folios 160
Fecha (AND) 2004-08-04 17 21 22
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 59 649
FECHA JULIO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713674	26/07/2004	14 980,000

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	\$ 422 000 00

SON CUATROCIENTOS VEINTIDOS 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 **GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** 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 está presentando con esta solicitud. 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.

**ALICIA LLOREDA****T P No 53 215****Código 231**

TRADUCCION OFICIAL No 410

**LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A
JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA
RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDADA Y/O JOSE LLOREDADA CAMACHO POR
MERCK & CO INC**

PODER

Firmado Donna L. Pollock
Administrador, Patentes

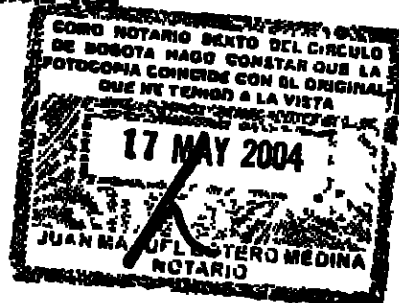
Fecha Diciembre 22, 2000

**CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLES
Y ESPAÑOL**

Fecha Diciembre 22, 2000

Firmado Barbara Ann Cozzi
Notario Publico de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov 30, 3003


KATIA MEDINA DE ARANDA
TRADUCTORA OFICIAL
DEL MINISTERIO Y200



5

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE
CERTIFICO QUE

BARBARA ANN COZZI

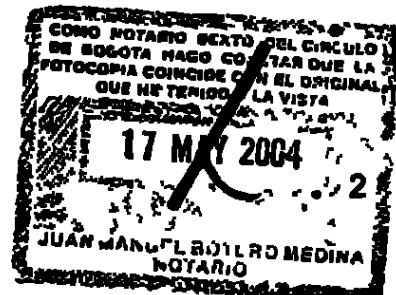
EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL
PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO,
EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y
JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO,
DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y
CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA
Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS
ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS
ACTOS OFICIALES MERECEAN PLENA FE Y CREDITO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE MI PUÑO Y
LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO,
2001

Firmado **Roland M Machold**
TESORERO


ROLANDO MACHOLD JR. AGUIRRE
TRADUCTORA PUBLICA
del TRIBUNAL DE JUSTICIA

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey



**CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN NUEVA YORK**

Fecha **Enero 17 2001**

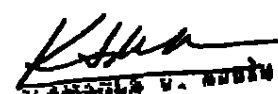
Firmado **Jose David Name C**
 Cónsul de Colombia

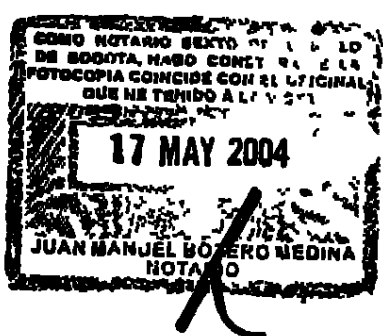
Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionano consular **David Name** bajo el
numero **214841**, el día enero 30 del 2001

Firmado **(Firma ilegible)**
 Jefe de Legalizaciones
 Santafé de Bogotá, D C


MARIA BELEN GARCIA V. RUEDA
TRADUCCION OFICIAL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

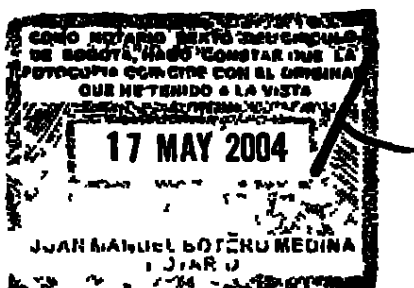

COMO NOTARIO SEXTO DE LA LEY DE NOTARIA DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 MAY 2004
JUAN MANJUEL BOYERO MEDINA
NOTARIO

INTERMUNICIPAL
EXTENSIONES

2.163.34
Valencia
CUBA FIDEL APARECE EN
DOCUMENTOS DESECHADOS
LAS FUENTES NO SE AS

NO SE REQUIERE
LA CALIFICACION

2001 FEB -5 A 10 53
MC
JEFE DE REGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



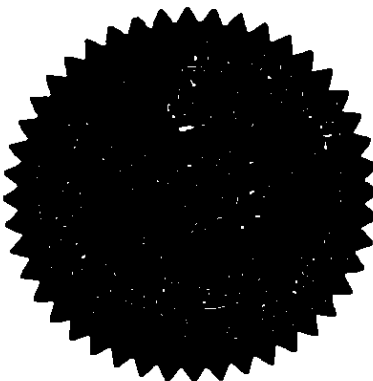
7

I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

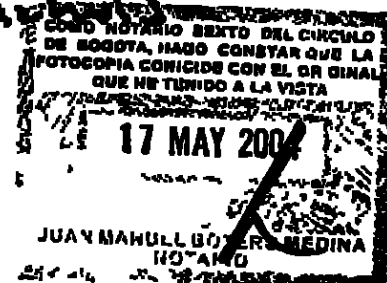
BARBARA ANN COZZI

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
8TH DAY OF JANUARY
A D 2001



Roland M Machold
Roland M Machold
TREASURER





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que la (el) "TESORERO" del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr (a) ROLAND M MACHOLD, certifica la firma y sellos del documento certificado por el (la) señor (a) BARBARA ANN COZZI, notario(a) publico(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercian en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbran en los actos oficiales,

Que ante el citado notario compareció y autenticó su firma en el documento adjunto, el Sr (a) DONNA L POLLOCK quien actua en calidad de GERENTE DE PATENTES de MERCK & CO , INC

Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América, a los 17 dias del Mes de ENERO de 2001 y en concordancia con el articulo 259 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio

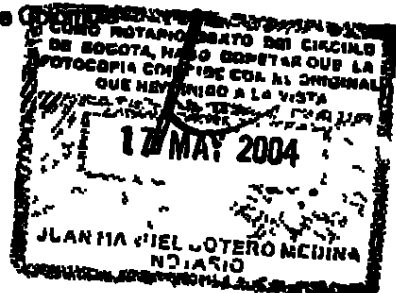
LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO

PAGAR DE IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CONSULAR EN DOLARES US\$57 o RECIBO No. 267819



Jose David Name C
Cónsul de Colombia



JAN 17 2001

2001 MAY 17 11 12

211841

David R. R. R.

211841

VERGAS

2001 MAY 17 11 12

2001 MAY 17 11 12

[Signature]

2001 MAY 17 11 12

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE BONGUA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 MAY 2004

JUAN MANUEL ROTO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados MERCK & CO , INC
una sociedad organizada y existente según las leyes del Estado
de New Jersey, Estados Unidos de América,
con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados
Unidos de América,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO,
domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha
ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 6o , nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o
del artículo 543 del decreto 410 de 1981

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o
los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan
especialmente facultados para representarnos ante las
autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de
policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial
a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades
todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,
declaraciones reclamos y recursos, formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones
y amparos administrativos, abonar todos los impuestos y cuotas
y efectuar todo otro pago determinado por la ley, recibir todos
los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas
que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, y
en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que sean
competentes, pudiendo transar someter a árbitros, desistir,
percebir y apelar con todas las demás facultades que resulten
necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA
CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad
Industrial la protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así
como para sustituir el presente

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

1 2 3
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

The undersigned, MERCK & CO, INC,
a corporation organized and existing under the laws of
the State of New Jersey, United States of America
of Rahway, New Jersey, United States of
America

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in
said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive notifications
and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply
with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO
TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or
ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or
the agents by any one of them appointed are especially
empowered to represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to
industrial property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps to the said end,
to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations
and administrative injunction proceedings, to draw up
specifications, to make amendments, oppositions and appeals,
to pay all installments and effect all other payments prescribed
by law, to receive proper receipts, to comply with all other
requirements and, in short, to take all those measures which they
may deem fit for the protection of our interests, and in case of
opposition, where the the proceedings be passed over to the
courts, we authorize said agents to act on our behalf, as
complainants as well as defendants, before the competent
judges, with full powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short with all
such further powers as may be required, and we hereby declare
from now on valid and good all that said representatives and/or
the agent by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize the doctores JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA
MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or
JOSE LLOREDA CAMACHO, for protocolization of
this document and of any power of attorney by any one of them
conferred in our name before the Office of Industrial Property,
as well as to substitute this present

Given and signed this 22nd day of December, 2000
x Donna L Pollock
Donna L. Pollock, Administrator, Patents
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció
Donna L. Pollock a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es el
Administrador de Patentes de MERCK & CO ,
INC

la compañía nombrada en el documento, que antecede una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Unión,
Estado de New Jersey, Estados
Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado, que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
presentados y, Estado de New Jersey,
con fecha Abril 28, 1959, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey { ss
County of Union
On this 22 day of December 2000 personally
came Donna L. Pollock, to me known to be the person who signed the
foregoing instrument, who duly sworn did depose
and say that he is the Administrator, Patents
of MERCK & CO ,
INC

the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
State of New Jersey, United States of
America, domiciled at the City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney, that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at filed & recorded
State of New Jersey, under date of April 28, 1959
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2009



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, Zona Industrial, San José, Costa Rica

10

Expediente No		04075772	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		
Observaciones: Vacío			

Folio 10: Arte Final

Folio 11: Extracto de
Publicación

Folio 12: Arte Targeta
Autor

Folio 13: Targeta
Temática

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/03338

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C237/24 C07D213/82 C07D239/28 C07D271/06 C07D257/04
C07D261/18 C07D413/12 //(C07D413/12 271 00, 261 00),
(C07D413/12 271 00, 239 00)

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 C07C 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-Interno, Dato²CHEM ABS

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	EP 0 475 898 A (CIBA GEIGY AG) 18 de Marzo de 1992 (1992-03-18) página 4 línea 50 – línea 52 reivindicaciones 12, 13 & CA 2 050 769 A 11 de Marzo de 1992 (1992-03 11) citado en la solicitud	1-36
A	W0 97 25315 A (SANOFI SA, FERRARI BERNARD (FR), GOUGAT JEAN (FR), MUNEUX CLAUDE) 17 de Julio de 1997 (1997-07-17) resumen, reivindicación 1	1-36
A	W0 02 02513 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON, COOK ANDREW SIMON (GB) PRYDE DAVID CAM) 10 de Enero de 2002 (2002-01-10) página 11, paragrafo 3, reivindicación 1	1-36

☒ 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

20 de Mayo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/06/2003

Nombre y dirección del 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

Rufet, J

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US 03/03338

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5 208 236 A (NEUSTADT BERNARD R) 4 de Mayo de 1993 (1993-05-04) página 2, columna 1, línea 30 – línea 44, reivindicaciones 1, 10	1-36
A	— TATEAKI WAKAMIYA ET AL "Síntesis y estereoquímica de carnosadina" TETRAHEDRON LETTERS vol 27, No 19, 1986 páginas 2143-2144, XP002241722 OXFORD GB página 2144	1
A	— YEHIEL GAONI "Triacenos monosustituidos estables por reducción de algunas azidas terciarias" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol 59, No 22, 1994, páginas 6853-6855, XP002241723 EASTON US pagina 6853, columna 2 —————	1

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/03338

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

- 1 ☒ Reivindicaciones Nos
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

 Aunque las reivindicaciones 37-42 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición

- 2 ☐ Reivindicaciones Nos

 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente

- 3 ☐ Reivindicaciones No
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6 4(a)

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones multiples en esta solicitud internacional, así

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables

- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales

- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre unicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos

- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de busqueda adicionales requeridos Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de busqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/03338

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0475898 A	18-03-1992	AU 8375591 A	12-03-1992
		CA 2050769 A1	11-03-1992
		EP 0475898 A1	18-03-1992
		FI 914228 A	11-03-1992
		HU 59129 A2	28-04-1992
		IE 913165 A1	11-03-1992
		JP 4342571 A	30-11-1992
		NO 913542 A	11-03-1992
		PT 98903 A	31-07-1992
		ZA 9107143 A	29-04-1992
W0 9725315 A	17-07-1997	FR 2743562 A1	18-07-1997
		AT 203745 T	15-08-2001
		AU 1383297 A	01-08-1997
		BR 9707120 A	20-07-1999
		CA 2241788 A1	17-07-1997
		DE 69705930 D1	06-09-2001
		DE 69705930 T2	11-04-2002
		EP 0877737 A1	18-11-1998
		ES 2162231 T3	16-12-2001
		W0 9725315 A1	17-07-1997
		JP 2000504315 T	11-04-2000
		NO 983190 A	10-07-1998
		US 6015812 A	18-01-2000
		US 2003073641 A1	17-04-2003
		US 6100278 A	08-08-2000
		US 6313120 B1	06-11-2001
		US 6433185 B1	13-08-2002
		US 2002115685 A1	22-08-2002
W0 0202513 A	10-01-2002	AU 6777001 A	14-01-2002
		AU 6935301 A	21-01-2002
		EP 1296938 A1	02-04-2003
		EP 1296687 A2	02-04-2003
		W0 0203995 A2	17-01-2002
		W0 0202513 A1	10-01-2002
		NO 20026262 A	27-12-2002
		US 2002052370 A1	02-05-2002
US 5208236 A	04-05-1993	US 2002028799 A1	07-03-2002
		AU 5128793 A	12-04-1994
		MX 9305784 A1	31-03-1994
		W0 9406756 A1	31-03-1994

Forma PCT ISA 210 (nuevo familia de patentes) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/03338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C237/24 C07D213/82 C07D239/28 C07D271/06 C07D257/04
C07D261/18 C07D413/12 //(C07D413/12,271 00,261 00),
(C07D413/12,271 00,239 00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 475 898 A (CIBA GEIGY AG) 18 March 1992 (1992-03-18) page 4, line 50 - line 52, claims 12,13 & CA 2 050 769 A 11 March 1992 (1992-03-11) cited in the application	1,36
A	WO 97 25315 A (SANOFI SA, FERRARI BERNARD (FR), GOUGAT JEAN (FR), MUNEUX CLAUDE) 17 July 1997 (1997-07-17) abstract, claim 1	1,36
A	WO 02 02513 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON , COOK ANDREW SIMON (GB), PRYDE DAVID CAM) 10 January 2002 (2002-01-10) page 11, paragraph 3, claim 1	1,36
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 20 May 2003	Date of mailing of the international search report 18/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/US 03/03338

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 208 236 A (NEUSTADT BERNARD R) 4 May 1993 (1993-05-04) page 2, column 1, line 30 - line 44, claims 1,10	1,36
A	TATEAKI WAKAMIYA ET AL "Synthesis and stereochemistry of carnosadine, " TETRAHEDRON LETTERS , vol 27, no 19, 1986, pages 2143-2144, XP002241722 OXFORD GB page 2144	1
A	YEHIEL GAONI "Stable monosubstituted triazenes by reduction of some tertiary azides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , vol 59, no 22, 1994, pages 6853-6855, XP002241723 EASTON US page 6853, column 2	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national application No
PCT/US 03/03338

17

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☒ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claims 37-42 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/03338

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0475898	A	18-03-1992	AU 8375591 A	12-03-1992
			CA 2050769 A1	11-03-1992
			EP 0475898 A1	18-03-1992
			FI 914228 A	11-03-1992
			HU 59129 A2	28-04-1992
			IE 913165 A1	11-03-1992
			JP 4342571 A	30-11-1992
			NO 913542 A	11-03-1992
			PT 98903 A	31-07-1992
			ZA 9107143 A	29-04-1992
WO 9725315	A	17-07-1997	FR 2743562 A1	18-07-1997
			AT 203745 T	15-08-2001
			AU 1383297 A	01-08-1997
			BR 9707120 A	20-07-1999
			CA 2241788 A1	17-07-1997
			DE 69705930 D1	06-09-2001
			DE 69705930 T2	11-04-2002
			EP 0877737 A1	18-11-1998
			ES 2162231 T3	16-12-2001
			WO 9725315 A1	17-07-1997
			JP 2000504315 T	11-04-2000
			NO 983190 A	10-07-1998
			US 6015812 A	18-01-2000
			US 2003073641 A1	17-04-2003
			US 6100278 A	08-08-2000
			US 6313120 B1	06-11-2001
			US 6433185 B1	13-08-2002
			US 2002115685 A1	22-08-2002
WO 0202513	A	10-01-2002	AU 6777001 A	14-01-2002
			AU 6935301 A	21-01-2002
			EP 1296938 A1	02-04-2003
			EP 1296687 A2	02-04-2003
			WO 0203995 A2	17-01-2002
			WO 0202513 A1	10-01-2002
			NO 20026262 A	27-12-2002
			US 2002052370 A1	02-05-2002
			US 2002028799 A1	07-03-2002
US 5208236	A	04-05-1993	AU 5128793 A	12-04-1994
			MX 9305784 A1	31-03-1994
			WO 9406756 A1	31-03-1994

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

14 de Agosto de 2003 (14 08 2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/066577 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07C 237/24
C07D213/82 239/28 271/06 257/04, 261/18, 413/12//
(C07D413/12 271 00 261 00), (C07D413/12, 271 00
239 00)

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/US03/03338

(22) Fecha de Registro Internacional 4 de Febrero de 2003
(04 02 2003)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad

60/355 062 8 de Febrero de 2002 (08 02 2002) US
60/410 172 12 de Septiembre de 2002 (12 09 2002) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América) MERCK & CO., INC
[US/US] 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907
(US)

(72) Inventores e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente) WOOD, Michael, R. [US/US], 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ANTHONY,
Neville, J., [GB/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ
07065-0907 (US) BOCK, Mark, G [US/US], 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). FENG, Dong-Mei,
[US/US], 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907
(US). KUDUK, Scott, D, [US/US], 126 East Lincoln Avenue,
Rahway NJ 07065-0907 (US). SU, Dai-Shi [US/US] 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US) WAI, Jenny
Miu-chum, [US/US] 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ
07065-0907 (US).

(74) Representante común MERCK & CO., INC 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

(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 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 SC SD SE
SG SK SL, TJ, TM, TN, TR, TT TZ, UA UG US UZ VC
VN, YU ZA ZM ZW

(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, BG, CH CY CZ DE DK EE, ES
FI, FR, GB, GR, HU, IE IT, LU MC, NL, PT SE SI SK
TR) patente OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN, GQ,
GW ML, MR, NE SN TD TG)

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

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

(54) Título "DERIVADOS DE N-BIFENIL-AMINOCICLOALCANCARBOXAMIDA CON UN
SUSTITUYENTE SOBRE EL METILO UTILES COMO ANTAGONISTAS DE BRADICININA"

(57) Resumen Los derivados N-bifenilo (con sustitución con metilo) de la aminocicloalcancarboxamida son
antagonistas o agonistas inversos de la bradicinina B1, útiles en el tratamiento o la prevención de síntomas, tales como
dolor e inflamación, asociados con el pasaje de la bradicinina B1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066577 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07C 237/24,
C07D 213/82 239/28, 271/06 257/04 261/18, 413/12 //
(C07D 413/12, 271 00, 261 00) (C07D 413/12, 271 00
239 00)

Miu-chun [US/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ
07065-0907 (US).

(21) International Application Number PCT/US03/03338

(74) Common Representative MERCK & CO., INC. 126
East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907 (US)

(22) International Filing Date 4 February 2003 (04.02.2003)

(81) Designated States (*national*) 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, 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, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/355,062 8 February 2002 (08.02.2002) US
60/410,172 12 September 2002 (12.09.2002) US

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (*for all designated States except US*) MERCK
& CO., INC. [US/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway
NJ 07065-0907 (US)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*) WOOD, Michael, R.
[US/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ 07065
0907 (US) ANTHONY, Neville, J. [GB/US] 126 East
Lincoln Avenue Rahway NJ 07065-0907 (US). BOCK,
Mark, G. [US/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ
07065-0907 (US) FENG, Dong-Mei [US/US] 126 East
Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907 (US). KUDUK,
Scott, D. [US/US] 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ
07065-0907 (US). SU, Dai-Shi [US/US] 126 East Lin-
coln Avenue, Rahway NJ 07065-0907 (US). WAI, Jenny

Published

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

For 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: N-BIPHENYLMETHYL AMINOCYCLOALKANECARBOXAMIDE DERIVATIVES WITH A SUBSTITUENT ON
THE METHYL USEFUL AS BRADYKININ ANTAGONISTS

(57) Abstract: N-Biphenyl(substituted methyl)aminocycloalkanecarboxamide derivatives are bradykinin B1 antagonists or inverse
agonists useful in the treatment or prevention of symptoms such as pain and inflammation associated with the bradykinin B1 pathway

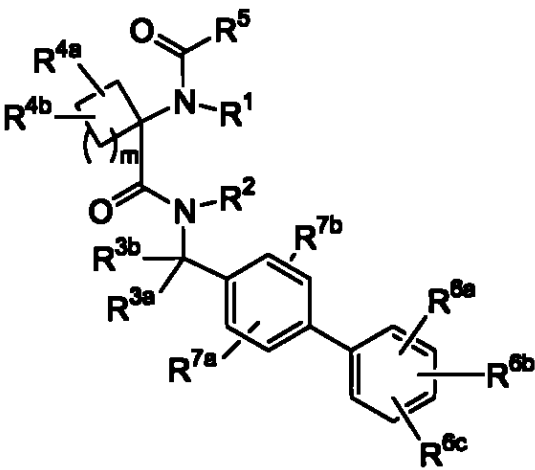
WO 03/066577 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

LO QUE SE REIVINDICA ES

1 Un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente
aceptables

5



I

donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de

10

- (1) hidrógeno y
- (2) C₁₋₄ alquilo,

R^{3a} se selecciona a partir de

- (1) hidrógeno y
- (2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de

15

halógeno,

R^{3b} es C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente a partir de

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno, y
- (3) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 4 grupos

20

seleccionados a partir de halógeno, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d y NR¹R², o

R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran ligados,

forman un metileno exocíclico optativamente sustituido con 1 a 2 grupos

seleccionados a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 halógenos y

25

C₁₋₄ alquiloxi,

R⁵ se selecciona a partir de

- (1) C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bC(O)₂R^a, C(O)NR^bR^c, C₃₋₈ cicloalquilo,
- 5 (2) C₃₋₈ cicloalquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano y fenilo,
- (3) C₃₋₆ alquínilo,
- (4) C₂₋₆ alquénilo optativamente sustituido con hidroxietilo,
- (5) (CH₂)_k-arilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos
- 10 independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C(O)₂R^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo, donde arilo se selecciona a partir de fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo y naftilo,
- (6) (CH₂)_k-heterociclo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄
- 15 alquilo y C₁₋₃ haloalquilo donde dicho heterociclo es seleccionado a partir de (a) un anillo heteroaromático de 5 miembros que consta de un heteroátomo del anillo, seleccionado a partir de N, O y S y teniendo, optativamente, hasta 3 átomos de nitrógeno del anillo adicionales, donde dicho anillo está optativamente benzofundido,
- (b) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno
- 20 del anillo y sus N-óxidos, donde dicho anillo está, optativamente, benzofundido, y (c) un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado a partir de tetrahydrofurano, 5-oxotetrahydrofurano, 2-oxo-2H-pirano, 6-oxo-1,6-dihidropiridinilo,
- (7) C(O)₂R^a y
- 25 (8) C(O)NR^bR^c,
- R^{6a} se selecciona a partir de
- (1) C₁₋₈ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, COR^a, CO₂R^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, OC(O)R^a, SR^a, SO₂R^d, S(O)R^d, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a,
- 30 NR^bSO₂R^d, NR^bCO₂R^a,
- (2) C₃₋₈ cicloalquilo,
- (3) C₂₋₈ alquénilo optativamente sustituido con CO₂R^a,
- (4) halógeno
- (5) ciano

A

- (6) nitro
(7) NR^bRC,
(8) NR^bC(O)R^a,
(9) NR^bCO₂R^a,
5 (10) NR^bC(O)NR^bRC,
(11) NR^bC(O)NR^bCO₂R^a,
(12) NR^bSO₂R^d,
(13) CO₂R^a,
(14) COR^a,
10 (15) C(O)NR^bRC,
(16) C(O)NHO R^a,
(17) C(=NO R^a)R^a,
(18) C(=NO R^a)NR^bRC,
(19) OR^a,
15 (20) OC(O)R^a,
(21) S(O)_kR^d,
(22) SO₂NR^bRC, y
(23) heterociclo optativamente sustituido, donde el heterociclo es
un anillo heteroaromático de 5 miembros que consta de un heteroátomo del anillo,
20 seleccionado a partir de N, O y S y teniendo, optativamente hasta 3 átomos
adicionales de anillo de nitrógeno, 4,5-dihidro-oxazolilo y 4,5-dihidro-1,2,4-
oxadiazolilo, y donde dicho sustituyente comprende 1 a 3 grupos independientemente
seleccionados a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de
halógeno, OR^a u OC(O)R^a,
25 R^{6b} y R^{6c} son independientemente seleccionados a partir de
(1) hidrógeno, y
(2) un grupo de R^{6a}, con la condición de que no más de uno de
R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} sea un heterociclo,
R^{7a} y R^{7b} son independientemente seleccionados a partir de
30 (1) hidrógeno,
(2) halógeno
(3) ciano
(4) nitro
(5) OR^a,
35 (6) CO₂R^a,

5

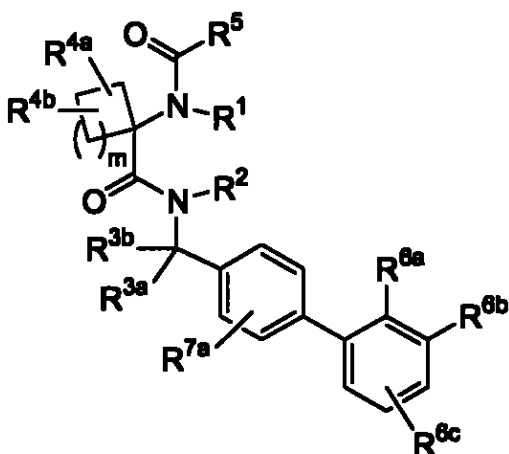
- (7) C(O)NR^bR^c,
(8) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
(9) NR^bR^c, y
5 (10) S(O)_kR^d,
R^{6a} se selecciona a partir de
(1) hidrógeno,
(2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
10 (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
(4) C₃₋₆ cicloalquilo, y
15 (5) piridilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno y C₁₋₄ alquilo,
R^b y R^c son independientemente seleccionados a partir de
(1) hidrógeno,
(2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos
20 independientemente seleccionados a partir de halógeno, amino, mono-C₁₋₄ alquilamino, di-C₁₋₄ alquilamino y SO₂R^d,
(3) (CH₂)_k-fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 to 5 halógeno átomos, y
25 (4) C₃₋₆ cicloalquilo, o
R^b y R^c, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran ligados, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que contiene, optativamente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O y S, o
R^b y R^c conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran ligados,
30 forman una imida cíclica,
R^d se selecciona a partir de
(1) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
(2) C₁₋₄ alquilo y

20

- (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄ alquiloxi, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, k es 0, 1 ó 2, y m es 0 ó 1
- 2 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ y R² son, cada uno, hidrógeno
- 10 3 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es C₁₋₄ alquilo
- 15 4 Un compuesto de la reivindicación 1 donde uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con un grupo seleccionado a partir de halógeno, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d y NR¹R², o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran ligados, forman un metileno exocíclico
- 20 5 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, hidrógeno
- 25 6 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R⁵ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, C(O)NR^bR^c y C₃₋₈ cicloalquilo
- 30 7 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₅ alquilo y C₁₋₃ alquilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxycarbonilo
- 8 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₃ alquilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de ciano, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxycarbonilo

- 9 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 es C₃₋₆ cicloalquilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano y fenilo
- 5 10 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 es (CH₂)_k-arilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo, donde el arilo se selecciona a partir de fenilo, 3,4-metilendioxfenilo y naftilo
- 10 11 Un compuesto de la reivindicación 1 donde (CH₂)_k-heterociclo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo, donde dicho heterociclo se selecciona a partir de (a) un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo de anillo seleccionado a partir de N, O y S, y, optativamente,
- 15 tiene hasta 3 átomos adicionales de anillo, de nitrógeno, donde dicho anillo es optativamente benzofundido, y (b) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno de anillo, donde dicho anillo está optativamente benzofundido
- 20 12 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 es (CH₂)_k-heterociclo optativamente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo donde dicho heterociclo se selecciona a partir de isoxazolilo, tienilo, piridinilo, benzotienilo, furilo, oxadiazolilo, 1-oxidopiridinilo, pirazolilo,
- 25 imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 5-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxo-2H-pirranilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridacínilo, oxazolilo, piridacínilo, pirimidinilo y quinoxalinilo
- 30 13 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 se selecciona a partir de 5-isoxazolilo, 5-pirimidinilo, 5-bromo-3-piridilo y su N-óxido, y 5-trifluorometilo-3-piridilo
- 14 Un compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 se selecciona a partir de isoxazolilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, pirimidinilo, piridinilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo y sus N-óxidos

15 Un compuesto de la reivindicación 1 que presenta la fórmula
I(1)



I(1)

donde m, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{7a} son como se definió en la reivindicación 1

16 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^{6a} se selecciona a partir de (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHR^a, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de CO₂R^a, C(O)NR^bR^c y OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, y (10) heterociclo optativamente sustituido donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u OC(O)R^a

17 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^{6a} se selecciona a partir de CO₂R^a, C(O)NHR^a, metiltetrazolilo, metiloxadiazolilo, NR^bC(O)NR^bR^c y NR^bC(O)OR^a

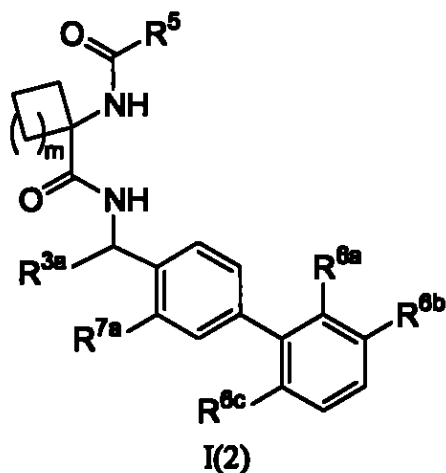
18 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^{6b} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y CO₂ R^a

19 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^{6b} es hidrógeno o halógeno

20 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^{6a} se selecciona a partir de (1) CO_2R^a , (2) $C(O)NHR^a$, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$ y OR^a , (7) $C(O)NR^bR^c$, (8) $NR^bC(O)NR^bR^c$, (9) $NR^bC(O)OR^a$, y (10) un heterociclo optativamente sustituido, donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C_{1-4} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u $OC(O)R^a$, R^{6b} se selecciona a partir de hidrógeno, flúor y cloro, y R^{6c} es hidrógeno

21 Un compuesto de la reivindicación 15 donde R^5 se selecciona a partir de C_{1-4} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C_{3-6} cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y su N-óxido) optativamente sustituido con halógeno

22 Un compuesto de la reivindicación 1 que presenta la fórmula I(2)



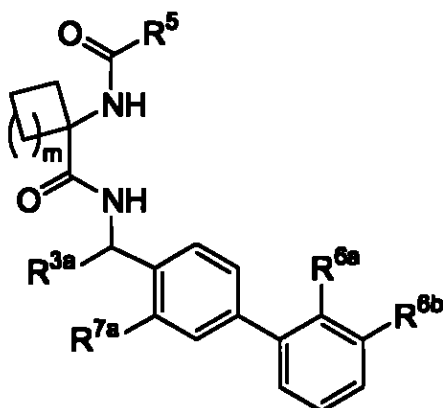
25 donde m, R^{3a} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{7a} son como se definió en la reivindicación 1

- 23 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{3a} es metilo
- 24 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6b} es hidrógeno
o halógeno
- 5 25 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6b} es hidrógeno
- 26 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6b} es flúor o
cloro
- 10 27 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6a} se selecciona
a partir de (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHOR^a, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a, (6) C₁₋₈
alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo
seleccionado a partir de CO₂R^a, C(O)NR^bR^c y OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8)
15 NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, y (10) heterociclo optativamente sustituido
donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho
sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C₁₋₄
alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u OC(O)R^a
- 20 28 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6a} se selecciona
a partir de CO₂R^a, C(O)NHOR^a, metiltetrazolilo, metiloxadiazolilo,
NR^bC(O)NR^bR^c y NR^bC(O)OR^a
- 25 29 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6a} se selecciona
a partir de CO₂R^a, metiltetrazolilo y metiloxadiazolilo
- 30 30 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{6c} es hidrógeno
- 31 31 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{7a} es hidrógeno
o halógeno
- 30 32 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^{7a} es hidrógeno
o flúor

33 Un compuesto de la reivindicación 22 donde R^5 se selecciona a partir de C_{1-4} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C_{3-6} cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y su N-óxido) optativamente sustituido con halógeno

5

34 Un compuesto de la reivindicación 1 que presenta la fórmula I(3)



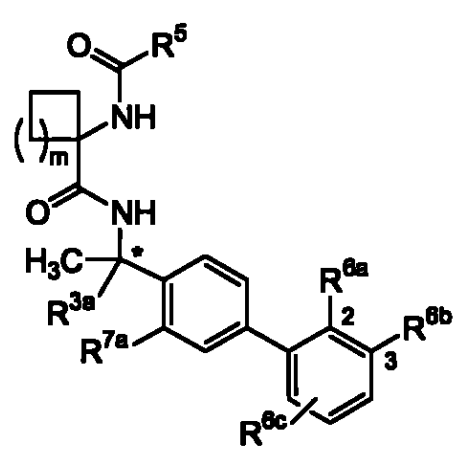
10

I(3)

donde m es 0 ó 1, R^{6a} es 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, CO_2R^a o $C(O)NHO^a$ donde R^a es C_{1-4} alquilo, R^{6b} es hidrógeno, flúor o cloro, R^{3a} es C_{1-4} alquilo, R^5 se selecciona a partir de C_{1-4} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C_{3-6} cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y su N-óxido) optativamente sustituido con halógeno o trifluormetilo, particularmente trifluormetilo, difluormetilo, clordifluormetilo, y R^{7a} es hidrógeno o flúor

20

35 Un compuesto seleccionado a partir de



m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
R3a es H a menos que se especifique lo contrario						
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CONHOCH3	F	H	H	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	H	§
0	CF3	3-CH3-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	Cl	H	F	R
0	CF3	2-CH3-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CN	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	S
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	S
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	S

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-piridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-1-oxidopiridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-(CF ₃)piridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
		ilo				
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CF ₃	ciano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	di fluormetoxi	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	tri fluormetoxi	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	tri fluormetilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	tri fluormetilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	tri fluormetilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	F	CO ₂ Me	H	H	R
0	ciclopropilo	ciano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CON(CH ₃) ₂	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCONHCH ₃	F	H	H	R

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cPr	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cBu	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	H	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-ilo	metoxi	F	5-F	H	R
0	CF ₃	metoxi	F	5-F	H	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R

30

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	2-metoxi-2-oxetilo	F	H	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	hidroxil	Cl	5-Cl	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* estereoconfiguración en el carbono indicado,

§ R^{3a} es CH₃,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5

36

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables
- 10

37

Un método para el tratamiento o la prevención del dolor y la inflamación que comprende un paso de administración, a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15

38

Un método para el tratamiento de la osteoartritis, el dolor de movimientos repetitivos, el dolor dental, el dolor de cáncer, el dolor miofascial, el dolor de lesiones musculares, el dolor de fibromialgia, el dolor perioperatorio, que comprende un paso de administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de

una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

39 Un método para el tratamiento o la prevención del dolor
5 inflamatorio causado por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la enfermedad intestinal inflamatoria, la rinitis, pancreatitis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, trastornos cutáneos inflamatorios, artritis reumatoidea, edema como resultado de traumatismos asociados con quemaduras, esguinces o fracturas, intervención posquirúrgica, osteoartritis, enfermedad reumática, tenosinovitis o gota, que
10 comprende un paso de administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

40 Un método para el tratamiento o la prevención del dolor
15 asociado con la angina, la menstruación o el cáncer, que comprende un paso de administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

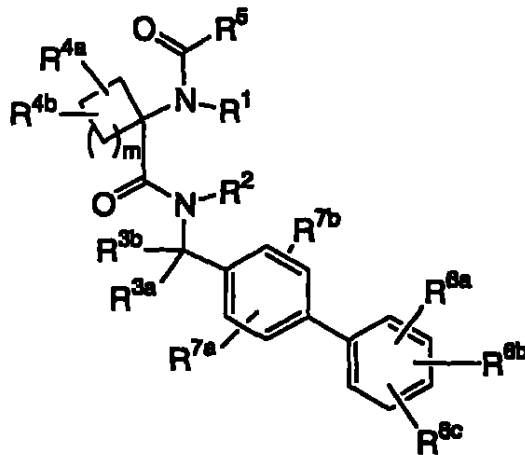
20 41 Un método para el tratamiento de la vasculopatía diabética, resistencia poscapilar, síntomas diabéticos asociados con insulinitis, psoriasis, eccema, espasmos del aparato gastrointestinal o del útero, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante o pancreatitis, que comprende un paso de administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la
25 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

42 Un método para el tratamiento o la prevención del dolor
causado por neumoconiosis, con inclusión de aluminosis, carbuncosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, síndrome disneico agudo
30 del adulto, bronquitis, rinitis alérgica, rinitis vasomotriz, enfermedad hepática, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, choque séptico, edema cerebral, cefalea, migraña, traumatismo craneal cerrado, síndrome de intestino irritable o nefritis que comprende un paso de administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención del dolor, de una cantidad eficaz de un compuesto de
35 acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

WHAT IS CLAIMED IS

1 A compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof

5



I

wherein

R¹ and R² are independently selected from

- 10 (1) hydrogen and
(2) C₁₋₄ alkyl,

R^{3a} is selected from

- (1) hydrogen and
(2) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,

15 R^{3b} is C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,

R^{4a} and R^{4b} are independently selected from

- (1) hydrogen,
(2) halogen, and
(3) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 4 groups selected
20 from halogen, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d, and NR¹R², or

R^{4a} and R^{4b} together with the carbon atom to which they are both attached form an
exo-cyclic methylene optionally substituted with 1 to 2 groups selected from C₁₋₄
alkyl optionally substituted with 1-5 halogens and C₁₋₄ alkyloxy,

R⁵ is selected from

- 25 (1) C₁₋₆ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups
independently selected from halogen, nitro, cyano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d,

CO_2R^a , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, NR^bR^c , $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, C3-8 cycloalkyl,

- (2) C3-8 cycloalkyl optionally substituted with 1 to 5 groups independently selected from halogen, nitro, cyano and phenyl,
 - 5 (3) C3-6 alkynyl,
 - (4) C2-6 alkenyl optionally substituted with hydroxyethyl,
 - (5) $(\text{CH}_2)_k$ -aryl optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, nitro, cyano, OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$, C1-4 alkyl and C1-3 haloalkyl, wherein aryl is selected from phenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl and naphthyl,
 - 10 (6) $(\text{CH}_2)_k$ -heterocycle optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, nitro, cyano, OR^a , SR^a , C1-4 alkyl and C1-3 haloalkyl wherein said heterocycle is selected from (a) a 5-membered heteroaromatic ring having a ring heteroatom selected from N, O and S, and optionally having up to 3 additional ring nitrogen atoms wherein said ring is optionally benzo-fused, (b) a 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 3 ring nitrogen atoms and N-oxides thereof, wherein said ring is optionally benzo-fused, and (c) a 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic ring selected from tetrahydrofuranyl, 5-oxo-tetrahydrofuranyl, 2-oxo-2H-pyranyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl,
 - 15 (7) $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$, and
 - (8) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
- R^6a is selected from
- (1) C1-8 alkyl optionally substituted with 1-5 groups independently selected from halogen, nitro, cyano, COR^a , CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, OR^a , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, SR^a , SO_2R^d , $\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, NR^bR^c , $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$, $\text{NR}^b\text{CO}_2\text{R}^a$,
 - 25 (2) C3-8 cycloalkyl,
 - (3) C2-8 alkenyl optionally substituted with CO_2R^a ,
 - (4) halogen,
 - (5) cyano,
 - 30 (6) nitro,
 - (7) NR^bR^c ,
 - (8) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
 - (9) $\text{NR}^b\text{CO}_2\text{R}^a$,
 - (10) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

41

- (11) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (12) $\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$,
 (13) CO_2R^a ,
 (14) COR^a ,
 5 (15) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (16) $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$,
 (17) $\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$,
 (18) $\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (19) OR^a ,
 10 (20) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$,
 (21) $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$,
 (22) $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, and
 (23) optionally substituted heterocycle where the heterocycle is a 5-membered heteroaromatic ring having a ring heteroatom selected from N, O and S, and optionally having up to 3 additional ring nitrogen atoms, 4,5-dihydro-oxazolyl and 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolyl, and wherein said substituent is 1 to 3 groups independently selected from C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, OR^a or $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$,
 15 R^{6b} and R^{6c} are independently selected from
 20 (1) hydrogen, and
 (2) a group from R^{6a} , with the proviso that not more than one of R^{6a} , R^{6b} , and R^{6c} is a heterocycle,
 R^{7a} and R^{7b} are independently selected from
 25 (1) hydrogen,
 (2) halogen,
 (3) cyano,
 (4) nitro,
 (5) OR^a ,
 (6) CO_2R^a ,
 30 (7) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
 (8) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 (9) NR^bR^c , and
 (10) $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$,

R^a is selected from

44

42

- (1) hydrogen,
 (2) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 (3) phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups independently
 selected from halogen, cyano, nitro, OH, C₁₋₄ alkyloxy, C₃₋₆ cycloalkyl and C₁₋₄
 5 alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 (4) C₃₋₆ cycloalkyl, and
 (5) pyridyl optionally substituted with 1 to 3 groups independently
 selected from halogen and C₁₋₄ alkyl,
 R^b and R^c are independently selected from
- 10 (1) hydrogen,
 (2) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 groups
 independently selected from halogen, amino, mono-C₁₋₄alkylamino, di-
 C₁₋₄alkylamino, and SO₂R^d,
 (3) (CH₂)_k-phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups
 15 selected from halogen, cyano, nitro, OH, C₁₋₄ alkyloxy, C₃₋₆ cycloalkyl and C₁₋₄
 alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, and
 (4) C₃₋₆ cycloalkyl, or
 R^b and R^c together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, or
 6-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O,
 20 and S, or
 R^b and R^c together with the nitrogen atom to which they are attached form a cyclic
 imide,
 R^d is selected from
- 25 (1) C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 (2) C₁₋₄ alkyloxy, and
 (3) phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from
 halogen, cyano, nitro, OH, C₁₋₄ alkyloxy, C₃₋₆ cycloalkyl and C₁₋₄ alkyl optionally
 substituted with 1 to 5 halogen atoms,
 k is 0, 1 or 2, and
 30 m is 0 or 1

- 2 A compound of Claim 1 wherein R¹ and R² are each hydrogen
- 3 A compound of Claim 1 wherein wherein R^{3a} is hydrogen and
 35 R^{3b} is C₁₋₄ alkyl

45

4 A compound of Claim 1 wherein one of R^{4a} and R^{4b} is
hydrogen and the other is selected from hydrogen, halogen and C₁₋₄ alkyl optionally
substituted with a group selected from halogen, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d
5 and NR¹R², or R^{4a} and R^{4b} together with the carbon atom to which they are both
attached form an exo-cyclic methylene

5 A compound of Claim 1 wherein R^{4a} and R^{4b} are each
hydrogen
10

6 A compound of Claim 1 wherein R⁵ is C₁₋₆ alkyl optionally
substituted with 1 to 5 groups independently selected from halogen, nitro, cyano,
OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, C(O)NR^bR^c,
and C₃₋₈ cycloalkyl
15

7 A compound of Claim 1 wherein R⁵ is selected from C₁₋₅
alkyl and C₁₋₃ alkyl substituted with 1 to 3 groups selected from halogen, cyano,
hydroxy, C₁₋₄ alkoxy and C₁₋₄ alkoxycarbonyl

8 A compound of Claim 1 wherein R⁵ is selected from C₁₋₃
alkyl substituted with 1 to 5 halogen atoms, or a group selected from cyano, hydroxy,
C₁₋₄ alkoxy and C₁₋₄ alkoxycarbonyl
20

9 A compound of Claim 1 wherein R⁵ is C₃₋₆ cycloalkyl
optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, nitro,
cyano and phenyl
25

10 A compound of Claim 1 wherein R⁵ is (CH₂)_k-aryl optionally
substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, nitro, cyano,
OR^a, SR^a, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₃ haloalkyl, wherein aryl is selected from phenyl, 3,4-
methylenedioxyphenyl and naphthyl
30

11 A compound of Claim 1 wherein (CH₂)_k-heterocycle
optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from halogen, nitro,
cyano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alkyl and C₁₋₃ haloalkyl wherein said heterocycle is selected
35

AA

from (a) a 5-membered heteroaromatic ring having a ring heteroatom selected from N, O and S, and optionally having up to 3 additional ring nitrogen atoms wherein said ring is optionally benzo-fused, and (b) a 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 3 ring nitrogen atoms wherein said ring is optionally benzo-fused

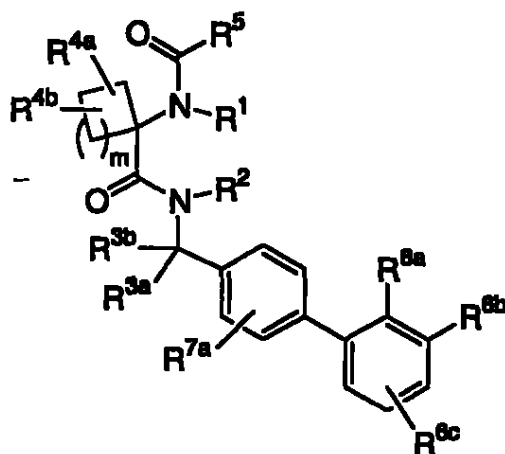
5

12 A compound of Claim 1 wherein R^5 is $(CH_2)_k$ -heterocycle optionally substituted with 1 to 2 groups independently selected from halogen, nitro, cyano, OR^a , SR^a , C_{1-4} alkyl and C_{1-3} haloalkyl wherein said heterocycle is selected from isoxazolyl, thienyl, pyridinyl, benzothienyl, furyl, oxadiazolyl, 1-oxidopyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,4-triazolyl, thiazolyl, 5-oxotetrahydrofuranlyl, 2-oxo-2H-pyranyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and quinoxalinyl

13 A compound of Claim 1 wherein R^5 is selected from 5-isoxazolyl, 5-pyrimidinyl, 5-bromo-3-pyridyl and N-oxide thereof, and 5-trifluoromethyl-3-pyridyl

14 A compound of Claim 1 wherein R^5 is selected from isoxazolyl optionally substituted with C_{1-4} alkyl, pyrimidinyl, pyridinyl optionally substituted with C_{1-4} alkyl and N-oxides thereof

15 A compound of Claim 1 having the formula I(1)



I(1)

25

47

wherein m, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} and R^{7a} are as defined in Claim 1

16 A compound of Claim 15 wherein R^{6a} is selected from (1)
5 CO₂R^a, (2) C(O)NHOR^a, (3) cyano, (4) halogen, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alkyl optionally substituted with 1-5 halogen atoms, or a group selected from CO₂R^a, C(O)NR^bR^c and OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, and (10) optionally substituted heterocycle where the heterocycle is selected from oxadiazolyl and tetrazolyl and wherein said substituent is 1 to 3 groups independently selected
10 from C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, OR^a or OC(O)R^a

17 A compound of Claim 15 wherein R^{6a} is selected from CO₂R^a, C(O)NHOR^a, methyltetrazolyl, methyloxadiazolyl, NR^bC(O)NR^bR^c, and NR^bC(O)OR^a
15

18 A compound of Claim 15 wherein R^{6b} is selected from hydrogen, halogen and CO₂R^a

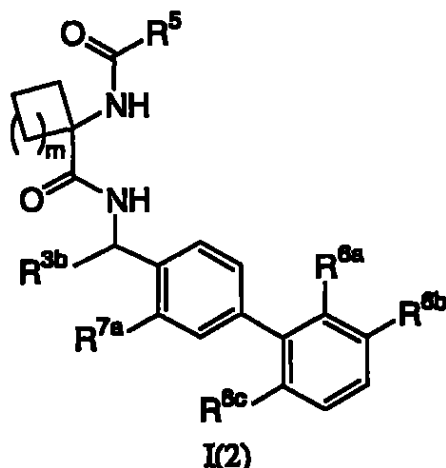
19 A compound of Claim 15 wherein R^{6b} is hydrogen or halogen
20

20 A compound of Claim 15 wherein R^{6a} is selected from (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHOR^a, (3) cyano, (4) halogen, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alkyl optionally substituted with 1-5 halogen atoms, or a group selected from CO₂R^a, C(O)NR^bR^c and OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, and (10) optionally substituted heterocycle where the heterocycle is selected from oxadiazolyl and tetrazolyl and wherein said substituent is 1 to 3 groups independently selected
25 from C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, OR^a or OC(O)R^a, R^{6b} is selected from hydrogen, fluorine and chlorine, and R^{6c} is hydrogen

30 21 A compound of Claim 15 wherein R⁵ is selected from C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms or a cyano group, C₃₋₆ cycloalkyl, isoxazolyl, pyrimidinyl and pyridinyl (and N-oxide thereof) optionally substituted with halogen

46

22 A compound of Claim 1 having the formula I(2)



5

wherein m, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} and R^{7a} are as defined in Claim 1

23 A compound of Claim 22 wherein R^{3b} is methyl

10

24 A compound of Claim 22 wherein R^{6b} is hydrogen or halogen

25 A compound of Claim 22 wherein R^{6b} is hydrogen

26 A compound of Claim 22 wherein R^{6b} is fluorine or chlorine

15

27 A compound of Claim 22 wherein R^{6a} is selected from (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHO^a, (3) cyano, (4) halogen, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alkyl optionally substituted with 1-5 halogen atoms, or a group selected from CO₂R^a, C(O)NR^bR^c and OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, and (10) optionally substituted heterocycle where the heterocycle is selected from oxadiazolyl and tetrazolyl and wherein said substituent is 1 to 3 groups independently selected from C₁₋₄ alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms, OR^a or OC(O)R^a

20

28 A compound of Claim 22 wherein R^{6a} is selected from CO₂R^a, C(O)NHO^a, methyltetrazolyl, methyloxadiazolyl, NR^bC(O)NR^bR^c, and NR^bC(O)OR^a

25

29 A compound of Claim 22 wherein R^{6a} is selected from CO_2R^a , methyltetrazolyl and methyloxadiazolyl

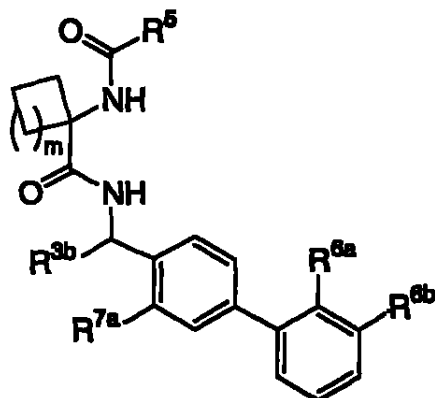
30 A compound of Claim 22 wherein R^{6c} is hydrogen

31 A compound of Claim 22 wherein R^{7a} is hydrogen or halogen

32 A compound of Claim 22 wherein R^{7a} is hydrogen or fluorine

33 A compound of Claim 22 wherein R^5 is selected from C_{1-4} alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms or a cyano group, C_{3-6} cycloalkyl, isoxazolyl, pyrimidinyl and pyridinyl (and N-oxide thereof) optionally substituted with halogen

34 A compound of Claim 1 having the formula I(3)

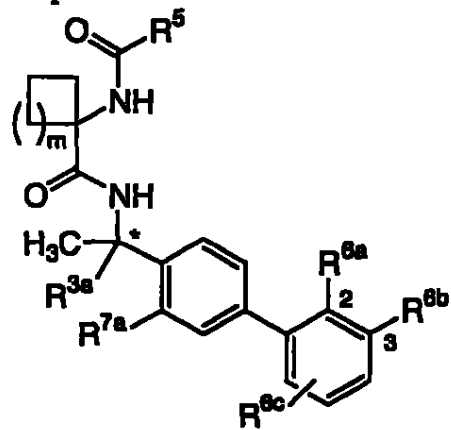


I(3)

wherein m is 0 or 1, R^{6a} is 2-methyl-2H-tetrazol-5-yl, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, CO_2R^a or $C(O)NHO R^a$ wherein R^a is C_{1-4} alkyl, R^{6b} is hydrogen, fluorine or chlorine, R^{3b} is C_{1-4} alkyl, R^5 is selected from C_{1-4} alkyl optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms or a cyano group, C_{3-6} cycloalkyl, isoxazolyl, pyrimidinyl and pyridinyl (and N-oxide thereof) optionally substituted with halogen or trifluoromethyl, particularly trifluoromethyl, difluoromethyl, chlorodifluoromethyl, and R^{7a} is hydrogen or fluorine

AB

35 A compound selected from



m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
R3a is H unless otherwise specified						
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CONHOCH3	F	H	H	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	H	S
0	CF3	3-CH3-1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	Cl	H	F	R
0	CF3	2-CH3-tetrazol-5-yl	F	H	F	R
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CN	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-yl	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	pyrimidin-5-yl	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	S
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-yl	CO2CH3	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	CO2CH3	F	H	F	R
0	isoxazol-5-yl	CO2CH3	F	H	F	S
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	S

49

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	pyrimidin-5-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-pyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-1-oxido-pyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-(CF ₃)pyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	H	R
0	isoxazol-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	pyrimidin-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	1-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	H	R
0	CH ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	H	R

52

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	isoxazol-5-yl	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-yl	F	H	F	R
0	CH ₂ CF ₃	cyano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	difluoromethoxy	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	trifluoromethoxy	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	trifluoromethyl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	H	H	R
0	isoxazol-5-yl	trifluoromethyl	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	trifluoromethyl	F	H	H	R
0	isoxazol-5-yl	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	F	CO ₂ Me	H	H	R
0	cyclopropyl	cyano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CON(CH ₃) ₂	F	H	H	R
0	pyrimidin-5-yl	NHCO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	pyrimidin-5-yl	NHCONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	isoxazol-5-yl	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cyclopropyl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cyclobutyl	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	F	H	H	R
0	isoxazol-5-yl	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	F	H	H	R
0	pyrimidin-5-yl	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	H	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-Cl	F	R

51

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	pyrimidin-5-yl	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	pyrimidin-5-yl	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-F	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-yl	H	5-F	F	R
0	pyrimidin-5-yl	methoxy	F	5-F	H	R
0	CF ₃	methoxy	F	5-F	H	R
0	pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-F	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-F	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	5-F	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-Cl	F	R
0	pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	2-methoxy-2-oxoethyl	F	H	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	hydroxy	Cl	5-Cl	H	R

54

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	pyrimidin-5-yl	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pyrimidin-5-yl	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pyrimidin-5-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
1	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
1	pyrimidin-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-yl	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pyrimidin-5-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pyrimidin-5-yl	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-yl	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* stereoconfiguration at the indicated carbon,

§ R3a is CH₃.

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

- 5 36 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients

- 37 A method of treatment or prevention of pain and inflammation
10 comprising a step of administering, to a subject in need of such treatment or
prevention, an effective amount of a compound according to Claim 1 or a
pharmaceutically acceptable salt thereof

53

38 A method of treatment of osteoarthritis, repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain, muscular injury pain, fibromyalgia pain, perioperative pain comprising a step of administering, to a subject in need of such treatment, an effective amount of a compound according to Claim 1 or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof

39 A method of treatment or prevention of inflammatory pain caused by chronic obstructive pulmonary disease, asthma, inflammatory bowel disease, rhinitis, pancreatitis, cystitis (interstitial cystitis), uveitis, inflammatory skin
10 disorders, rheumatoid arthritis, edema resulting from trauma associated with burns, sprains or fracture, postsurgical intervention, osteoarthritis, rheumatic disease, teno-synovitis, or gout comprising a step of administering, to a subject in need of such treatment or prevention, an effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
15

40 A method of treatment or prevention of pain associated with angina, menstruation or cancer comprising a step of administering, to a subject in need of such treatment or prevention, an effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
20

41 A method of treatment of diabetic vasculopathy, post capillary resistance, diabetic symptoms associated with insulin resistance, psoriasis, eczema, spasms of the gastrointestinal tract or uterus, Crohn's disease, ulcerative colitis, or pancreatitis comprising a step of administering, to a subject in need of such treatment, an effective
25 amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

42 A method of treatment or prevention of pain caused by pneumoconiosis, including aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalcosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, byssinosis, adult respiratory distress syndrome, bronchitis, allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, liver disease, multiple sclerosis, atherosclerosis, Alzheimer's disease, septic shock, cerebral edema, headache, migraine, closed head trauma, irritable bowel syndrome, or nephritis comprising a
30 step of administering, to a subject in need of such treatment or prevention of pain, an

5A

effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

57

55

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No PCT/US 03/03338	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04 02 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08 02.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C237/24		
Solicitante MERCK & CO INC.		
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de _____ páginas		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 21 08 2003	Fecha de terminación de este reporte 15 12.2003	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office-Gitschiner Str 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901 - 0 Fax. +49 30 25901 - 840	Funcionario autorizado Rufet, J Teléfono No +49 30 25901-332	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 1994)

I Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas

1-68 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1-42 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55.3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos Hojas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

- 6 Observaciones adicionales, si son necesarias

Forma PCT/IPEA/409 (Julio 1999)

57

III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos 37-42, con respecto a la aplicabilidad industrial porque
- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar)
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique)
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos

2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-42
	No	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1-42
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-36
	No	Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 37-42 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Norma 67 1(v) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

Re Item V

Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1 EP-A-0475898 (corresponde a CA-A-2050769 citado por el solicitante)
- D2 WO-A-9725315
- D3 WO-A-0202513
- D4 US-A-5208236
- D5 J Org Chem, vol 59, 1994, p 6853-55
- D6 Tetrahedron Letters, vol 27, 1986, p 2143-44

1 Novedad

Se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-35 es novedosa sobre los documentos de la técnica anterior D1-D6

Ninguno de los documentos anteriormente mencionados revela derivados N-bifenilmetil aminocicloalcano carboxamida que tienen un sustituyente en el grupo metilo que caen bajo el alcance de la formula 1 de la reivindicación 1

Los documentos D1 y D5 se refieren a compuestos estructuralmente muy cercanos que no tienen un sustituyente en el grupo metilo. Los compuestos de D1 y D5 no se usan para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir enfermedades y desordenes mediados por la bradiquinina. Los documentos D2-D4 no se refieren a derivados aminocicloalcano carboxamida. El documento D6 describe derivados aminociclobutano carboxamida que no tienen un grupo bifenil en su estructura

59

2 Paso Inventivo

De conformidad con la solicitud (ver especialmente la página 1, l 23-25 y p 2, primer párrafo de la descripción) el problema implícito en la invención es la provisión de compuestos útiles como antagonistas de la bradiquinina o agonistas inversos útiles para tratar o prevenir enfermedades y desórdenes mediados por la bradiquinina

D2 representa el documento de la técnica anterior más cercano puesto que también se refiere a compuestos antagonistas de la bradiquinina

En vista de la información biológica de las páginas 29-32, ver especialmente la página 30, l 6-12 y las diferencias estructurales significativas entre los compuestos reivindicados y aquellos de los documentos de la técnica anterior D1-D6 es creíble que el problema según se definió anteriormente ha sido resuelto realmente por las características técnicas de los compuestos reivindicados de manera inesperada

62

PATENT COOPERATION TREATY

Si 606

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

MERCK & CO INC

Written in Yang
DEC 26 2003
Patent Dept.

PCT

To 7003 DEC 23 AM 1 01

Yang, Mollie, M
MERCK & CO INC
128 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT DOCKET

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71 1)

PAT REG COORD
DOCKET

ATTORNEY

MAINTENANCE

CASE REFERENCE

OTHER

Date of mailing
(day/month/year)

15 12 2003

Applicant's or agent's file reference

2/0224

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/US03/03338

International filing date (day/month/year)
04 02 2003

Priority date (day/month/year)
08 02 2002

Applicant
MERCK & CO INC et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-10958 Berlin
Tel +49 30 25901 0
Fax +49 30 25901 840

DOCKETED

Authorized Officer

DEC 23 2003

Gaiser, A
Tel +49 30 25901 708

GABRIELE B CROWLEY

Form PCT/PEA/416 (July 1992)



C3

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No PCT/US03/03338	International filing date (day/month/year) 04 02 2003	Priority date (day/month/year) 08 02 2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C237/24			
Applicant MERCK & CO INC et al			
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of sheets			
3. This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 21 08.2003		Date of completion of this report 15 12.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office, Glitschiner Str. 103 D-10956 Berlin Tel: +49 30 25901 0 Fax: +49 30 25901 840		Authorized Officer Rufet, J Telephone No: +49 30 25901-332 	

62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/US03/03338**

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, Pages

1-68 as originally filed

Claims, Numbers

1-42 as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos
☐ the drawings, sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

- 6 Additional observations, if necessary

65

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos 37-42, with respect to industrial applicability
because
- ☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
- ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-42
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-42
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-36
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

6A

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 37-42 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents

- D1 EP-A-0475898 (corresponds to CA-A-2050769 cited by Applicant)
- D2 WO-A-9725315
- D3 WO-A-0202513
- D4 US-A-5208236
- D5 J Org Chem, vol 59, 1994, p 6853-55
- D6 Tetrahedron Letters, vol 27, 1986, p 2143-44

1 Novelty

The subject-matter of claims 1-35 is considered to be novel over the prior art documents D1-D6

None of the abovementioned documents discloses N-biphenylmethyl aminocycloalkane carboxamide derivatives having a substituent on the methyl group falling under the scope of formula 1 of claim 1

Documents D1 and D5 refer to structurally very close compounds which do not have a substituent on the methyl group. The compounds of D1 and D5 are not used for the preparation of a pharmaceutical composition for treating or preventing of diseases and disorders mediated by bradykinin. Document D2-D4 do not refer to amino cycloalkane carboxamide derivatives. Document D6 describes aminocyclobutane carboxamide derivatives which do not have a biphenyl group in their structure.

65

2 Inventive step

According to the application (see especially page 1, l 23-25 and p 2, first paragraph of the description) the problem underlying the invention is to provision of compounds useful as bradykinin antagonists or inverse agonists useful for treating or preventing of diseases and disorders mediated by bradykinin

D2 represents the closest prior art document, since it also refers to bradykinin antagonist compounds

In view of the biological information of pages 29-32, see especially page 30, l 6-12 and the significant structural differences between the claimed compounds and those of the prior art documents D1-D6 it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical features of the claimed compounds in an unexpected way

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

.

TÍTULO DEL INVENTO

**DERIVADOS DE N-BIFENIL-AMINOCICLOALCANCARBOXAMIDA
CON UN SUSTITUYENTE SOBRE EL METILO UTILES COMO
5 ANTAGONISTAS DE BRADICININA**

RESUMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

10 Los derivados N-bifenilo (con sustitución con metilo) de la
aminocicloalcancarboxamida son antagonistas o agonistas inversos de la bradicinina
B1, útiles en el tratamiento o la prevención de síntomas, tales como dolor e
inflamación, asociados con el pasaje de la bradicinina B1

15



TITULO DEL INVENTO

DERIVADOS DE N-BIFENIL-AMINOCICLOALCANCARBOXAMIDA CON UN SUSTITUYENTE SOBRE EL METILO UTILES COMO ANTAGONISTAS DE BRADICININA

5

ANTECEDENTES DEL INVENTO

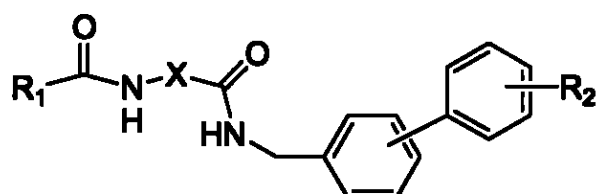
Este invento se ocupa de compuestos de aminocicloalcancarboxamida
En particular, este invento se ocupa de compuestos de aminocicloalcancarboxamida
que son antagonistas o agonistas inversos de la bradicinina

10

La bradicinina ("BK") es una cinina que desempeña un papel
importante en los procesos fisiopatológicos asociados con el dolor y la inflamación
agudos y crónicos La bradicinina (BK), como es el caso con otras cininas, es un
péptido autacoide producido por la actividad catalítica de las enzimas calicreínicas
sobre los precursores de plasma y tejidos denominados precursores cininógenos Las
acciones biológicas de la BK son mediadas por al menos dos importantes receptores
de BK asociados con G-proteína, identificados como B1 y B2 Generalmente se
considera que los receptores B2, pero no los B1, se expresan en tejidos normales y
que la inflamación, la lesión tisular o la infección bacteriana pueden inducir
rápidamente la expresión de los receptores B1 Esto hace que los receptores B1 sean
un blanco particularmente atractivo para los medicamentos El papel supuesto de las
cininas, y específicamente de las BK, en el manejo del dolor y de la inflamación ha
dado impetu al desarrollo de antagonistas potentes y selectivos de BK. En los últimos
años, este esfuerzo se ha agudizado con la esperanza de que nuevos agentes
terapéuticos útiles, con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, ofrezcan alivio de
enfermedades mediadas a través de un pasaje de receptor de BK (ver, por ejemplo,
M G Bock y J Longmore, *Current Opinion in Chem Biol*, 4 401-406(2000)) De
acuerdo con ello, se necesitan compuestos nuevos que sean eficaces en bloquear o
revertir la activación de los receptores de bradicinina Dichos compuestos serían útiles
en el manejo del dolor y la inflamación, así como en el tratamiento o la prevención de
enfermedades y trastornos mediados por la bradicinina, además, tales compuestos
también serían útiles como elementos de investigación (*in vivo* e *in vitro*)

30

La solicitud canadiense publicada, N° 2 050 769 divulga compuestos
de la fórmula



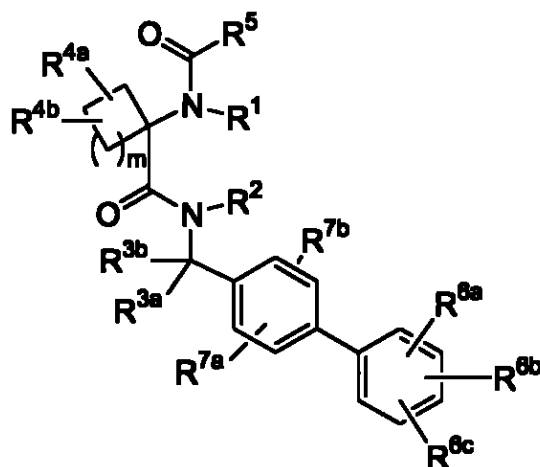
que son agentes intermedios en la preparación de antagonistas de la angiotensina II

RESUMEN DEL INVENTO

- 5 El presente invento proporciona derivados de la bifenil cicloalcancarboxamina que son antagonistas o agonistas inversos de la bradicinina, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para usarlos como agentes terapéuticos

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento proporciona compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables



I

15

donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de

- (1) hidrógeno y
- (2) C₁₋₄ alquilo,

20 R^{3a} se selecciona a partir de

- (1) hidrógeno y

- (2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
R^{3b} es C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente a partir de
- 5 (1) hidrógeno
(2) halógeno, y
(3) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 4 grupos
seleccionados a partir de halógeno, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d y NR¹R², o
R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran ligados,
- 10 forman un metileno exocíclico optativamente sustituido con 1 a 2 grupos
seleccionados a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 halógenos y
C₁₋₄ alquiloxi,
R⁵ se selecciona a partir de
- 15 (1) C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a,
COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bC(O)₂R^a,
C(O)NR^bR^c, C₃₋₈ cicloalquilo,
(2) C₃₋₈ cicloalquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano y fenilo,
- 20 (3) C₃₋₆ alquínilo,
(4) C₂₋₆ alquenilo optativamente sustituido con hidroxietilo,
(5) (CH₂)_k-arilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a,
C(O)₂R^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo, donde arilo se selecciona a partir de fenilo,
3,4-metilendioxi-fenilo y naftilo,
- 25 (6) (CH₂)_k-heterociclo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄
alquilo y C₁₋₃ haloalquilo donde dicho heterociclo es seleccionado a partir de (a) un
anillo heteroaromático de 5 miembros que consta de un heteroátomo del anillo,
seleccionado a partir de N, O y S y teniendo, optativamente, hasta 3 átomos de
30 nitrógeno del anillo adicionales, donde dicho anillo está optativamente benzofundido,
(b) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno y
sus N-óxidos, donde dicho anillo está, optativamente, benzofundido, y (c) un anillo
heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado a partir de

tetrahidrofuranilo, 5-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxo-2H-piranilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridacínilo,

(7) $C(O)_2R^a$ y

(8) $C(O)NR^bR^c$,

5 R^6a se selecciona a partir de

(1) C_{1-8} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, COR^a , CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, OR^a , $OC(O)R^a$, SR^a , SO_2R^d , $S(O)R^d$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bSO_2R^d$, $NR^bCO_2R^a$,

10 (2) C_{3-8} cicloalquilo,

(3) C_{2-8} alqueno optativamente sustituido con CO_2R^a ,

(4) halógeno

(5) ciano

(6) nitro

15 (7) NR^bR^c ,

(8) $NR^bC(O)R^a$,

(9) $NR^bCO_2R^a$,

(10) $NR^bC(O)NR^bR^c$,

(11) $NR^bC(O)NR^bCO_2R^a$,

20 (12) $NR^bSO_2R^d$,

(13) CO_2R^a ,

(14) COR^a ,

(15) $C(O)NR^bR^c$,

(16) $C(O)NHOR^a$,

25 (17) $C(=NOR^a)R^a$,

(18) $C(=NOR^a)NR^bR^c$,

(19) OR^a ,

(20) $OC(O)R^a$,

(21) $S(O)_kR^d$,

30 (22) $SO_2NR^bR^c$, y

(23) heterociclo optativamente sustituido, donde el heterociclo es

un anillo heteroaromático que consta de un heteroátomo del anillo, seleccionado a partir de N, O y S y teniendo, optativamente, hasta 3 átomos adicionales de anillo de nitrógeno, 4,5-dihidro-oxazolilo y 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, y donde dicho

35 sustituyente comprende 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de

C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u
OC(O)R^a,

R^{6b} y R^{6c} son independientemente seleccionados a partir de

- 5 (1) hidrógeno, y
(2) un grupo de R^{6a}, con la condición de que no más de uno de
R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} sea un heterociclo,

R^{7a} y R^{7b} son independientemente seleccionados a partir de

- 10 (1) hidrógeno
(2) halogeno
(3) ciano
(4) nitro
(5) OR^a,
(6) CO₂R^a,
(7) C(O)NR^bR^c,
15 (8) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de
halógeno,

(9) NR^bR^c, y

(10) S(O)_kR^d,

R^a se selecciona a partir de

- 20 (1) hidrógeno
(2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de
halógeno,
(3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄
25 alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos
de halógeno,

(4) C₃₋₆ cicloalquilo, y

(5) piridilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno y C₁₋₄ alquilo,

30 R^b y R^c son independientemente seleccionados a partir de

(1) hidrógeno

(2) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos
independientemente seleccionados a partir de halógeno, amino, mono-C₁₋₄
alquilamino, di-C₁₋₄ alquilamino y SO₂R^d,

- (3) $(CH_2)_k$ -fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y
- (4) C₃₋₆ cicloalquilo, o

- 5 R^b y R^c, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran ligados, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que contiene, optativamente, un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O y S, o
- R^b y R^c conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran ligados, forman una imida cíclica,
- 10 R^d se selecciona a partir de
- (1) C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
- (2) C₁₋₄ alquilo y
- (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados
- 15 a partir de halógeno, ciano, nitro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno,
- k es 0, 1 ó 2, y
- m es 0 ó 1

- Para compuestos de fórmula I, los ejemplos de R¹ y R² incluyen
- 20 hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, isobutilo y *sec*-butilo
- En una realización de la fórmula I hay compuestos donde R¹ y R² son, cada uno, hidrógeno

- Ejemplos de R^{3a} y R^{3b} para compuestos de fórmula I incluyen
- hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo,
- 25 clorometilo, fluormetilo, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, 1,1,2,2,2-pentafluoretilo y similares
- En una realización de la fórmula I hay compuestos donde uno de R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es C₁₋₄ alquilo
- En uno de sus subjugos R^{3b} es metilo

- Los ejemplos de R^{4a} y R^{4b} para compuestos de fórmula I incluyen
- 30 hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, cloro, flúor, bromo, clorometilo, 1-cloretilo, hidroximetilo, 2-metoximetilo, etoximetilo, acetiloximetilo, metiltiometilo, aminometilo, metilaminometilo, (dimetilamin) metilo (metilsulfonil) oximetilo y similares, o R^{4a} y R^{4b} en el mismo átomo de carbono, tomados en conjunto, representan metileno
- En una realización de la fórmula I hay

compuestos donde uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con un grupo seleccionado a partir de halógeno, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d y NR¹R² o R^{4a} y R^{4b}, conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran ligados, formen un metileno exocíclico. En uno de sus subjuegos, R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, hidrógeno, en otro subjuego R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} se selecciona a partir de CH₂-halógeno, CH₂-OR^a, CH₂-OC(O)R^a, CH₂-S(O)_kR^d, CH₂-OS(O)₂R^d y CH₂-NR¹R², en otro subjuego más, R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} se selecciona a partir de hidroximetilo, acetoximetilo, clorometilo, (metansulfonil) oximetilo, (metiltio) metilo y (dimetilamin) metilo

Los ejemplos de R⁵ para compuestos de fórmula I incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, bromometilo, clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clordifluorometilo, cianometilo, aminometilo, acetilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, metilsulfonilmetilo, feniltiometilo, fenoximetilo, 1-aminometilo, 1-acetilaminometilo, 1-imidazolilmetilo, *t*-butoxicarbonilaminometilo, 3-piridilcarbonilmetilo, 1-cloretilo, 1,1-dicloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-metoxietilo, 2-feniletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-carboxietilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-nitroetilo, 1,1-difluor-1-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2-oxopropilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-fenilciclopropilo, alilo, etenilo, 1-(1-hidroxietil) vinilo, 3-butinilo, propargilo, fenilo, bencilo, 3,5-bis(trifluorometil) fenilo, 2,4-difluorfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 2-naftilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3-cianofenilo, 2-cianofenilo, 3-fluorfenilo, 3-metoxifenilo, 3-clorfenilo, 3,4-diclorfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metilfenilo, 3,5-diclorfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-nitro-5-(trifluorometil) fenilo, 5-isoxazolilo, 2-benzotienilo, 2-tienilmetilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3-tetrahidrofuranilo, 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 5-carboxi-3-piridilo, 6-hidroxi-2-piridilo, 5-hidroxi-3-piridilo, 2-hidroxi-3-piridilo, 2-metiloxi-3-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 2-cloro-3-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluor-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-metil-3-piridilo, 3-(trifluorometil)-4-piridilo, 5-(trifluorometil)-3-piridilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-pirazolilmetilo, 1-metil-2-imidazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 4-tiazolilo, 5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilo, 2-oxo-5-piranolol, 3-isoxazolilo, 3-piridacnilo,

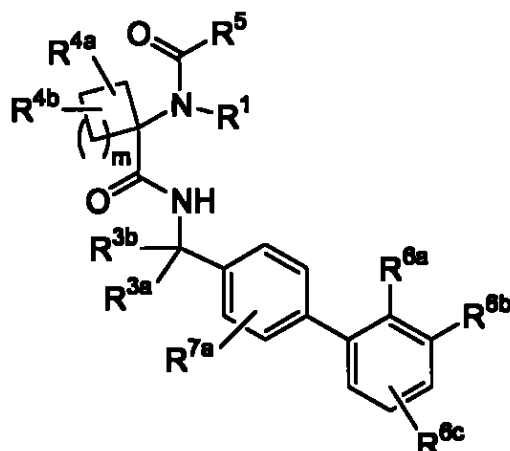
- 5-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 1-metil-5-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 5-tiazolilo, 5-metil-1-pirazolilmetilo, (3-metil-1,2,4-triazol-5-il) metilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il) etilo, 5-metil-4-tiazolilo, 2-quinoxalinilo, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, 2-(dimetilamin) etilaminocarbonilo,
- 5 bencilaminocarbonilo, 2-fenetilaminocarbonilo
- En una realización de fórmula I hay compuestos donde R⁵ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bCO₂R^a, C(O)NR^bR^c y C₃₋₈ cicloalquilo En uno de sus
- 10 subjuegos hay compuestos donde R⁵ es C₁₋₅ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, CO₂R^a y C₃₋₈ cicloalquilo En otro subjuego hay compuestos donde R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₅ alquilo y C₁₋₃ alquilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄
- 15 alcoxicarbonilo En otro subjuego más, R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₃ alquilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o de un grupo seleccionado a partir de ciano, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxicarbonilo
- En otra realización de fórmula I hay compuestos donde R⁵ es C₃₋₆ cicloalquilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente
- 20 seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano y fenilo En un subjuego R⁵ es C₃₋₆ cicloalquilo optativamente sustituido con un grupo seleccionado a partir de ciano y fenilo
- En otra realización de fórmula I hay compuestos donde R⁵ es (CH₂)_k-
- 25 arolo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo, donde el arolo se selecciona a partir de fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo y naftilo En uno de sus subjuegos, R⁵ es fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄
- 30 alquilo En otro subjuego más, R⁵ es fenilo optativamente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de metilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, nitro y metoxi
- En otra realización de fórmula I hay compuestos donde R⁵ es (CH₂)_k-
- 35 heterociclo optativamente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, OR^a, SR^a, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₃ haloalquilo donde dicho heterociclo se selecciona a partir de isoxazolilo, tienilo, piridinilo, benzotienilo, furilo, tetrahidrofuranilo, oxadiazolilo, 1-oxidopiridinilo,

pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 5-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxo-2H-piraniilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridaciniilo, oxazolilo, piridaciniilo, pirimidiniilo y quinoxaliniilo En uno de sus subjugos, R⁵ se selecciona a partir de isoxazolilo optativamente sustituido con 1 ó 2 C₁₋₄ alquilo, tienilo, piridinilo optativamente

- 5 sustituido con hidroxilo, trifluormetilo o halógeno, benzotienilo, furilo, tetrahidrofuranilo, oxadiazolilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, 1-oxidopiridinilo optativamente sustituido con halógeno o C₁₋₄ alquilo, pirazolilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, imidazolilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, 1,2,4-triazolilo optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, tiazolilo
10 optativamente sustituido con C₁₋₄ alquilo, 5-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxo-2H-piraniilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridaciniilo, oxazolilo, piridaciniilo, pirimidiniilo y quinoxaliniilo En otro subjuego R⁵ se selecciona a partir de 5-isoxazolilo, 5-pirimidinilo, 5-bromo-3-piridilo y sus N-óxidos y 5-trifluormetilo-3-piridilo

- Para los compuestos de fórmula I, los ejemplos de R^{6a} incluyen 1-
15 metiletilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, 2-oxo-2-metoxietilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, ciclopentoxicarbonilo, ciclobutoxicarbonilo, ciclopropoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoretoxicarbonilo, 4-trifluormetilfenoxicarbonilo, metoxiamincarbonilo, metoxicarbonilmetilo, formilo, hidroxilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-
20 oxadiazol-3-ilo, 1-metil-5-tetrazolilo, 2-metil-5-tetrazolilo, ciano, hidroxilo, metoxilo, difluormetoxilo, trifluormetoxilo, trifluormetilo, cloro, fluor, metilaminsulfonilo, dimetilaminsulfonilo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, 2-fluoretoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, metilamincarbonilamino, dimetilamino, metilamincarbonilo, isopropilamincarbonilo, etilamincarbonilo,
25 ciclopropilamincarbonilo, ciclobutilamincarbonilo, dimetilamincarbonilo y amincarbonilo, ejemplos para R^{6b} para compuestos de fórmula I incluyen hidrógeno, cloro, flúor, metilo y metoxicarbonilo, ejemplos de R^{6c} incluyen hidrógeno, cloro, flúor y metilo, y ejemplos de R^{7a} y R^{7b} incluyen hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, metilamino, metilsulfonilo, cloro y flúor

- 30 En otra realización de fórmula I hay compuestos donde m es 0
En otra realización de fórmula I hay compuestos representados por la fórmula I(1)



I(1)

5 donde m, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{7a} tienen las mismas definiciones proporcionadas bajo la fórmula I

En un subjuego de fórmula I(1) hay compuestos donde R^{6a} se selecciona a partir de (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHO^a, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de CO₂R^a, C(O)NR^bR^c y OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, y (10) heterociclo optativamente sustituido donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u OC(O)R^a. En otro subjuego más hay compuestos donde R^{6a} se selecciona a partir de CO₂R^a, C(O)NHO^a, metiltetrazolilo, metiloxadiazolilo, NR^bC(O)NR^bR^c, y NR^bC(O)OR^a.

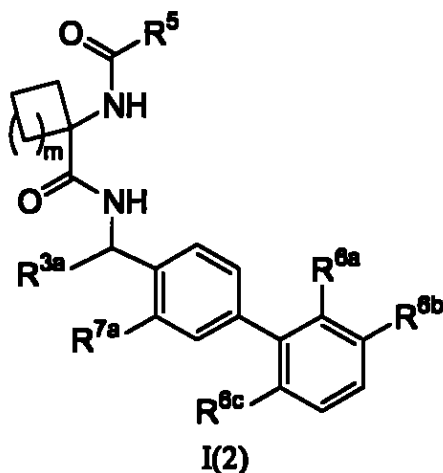
En otro subjuego de Fórmula I(1) hay compuestos donde R^{6b} se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y CO₂R^a. En un subjuego más, R^{6b} es hidrógeno o halógeno.

En otro subjuego adicional de fórmula I(1) hay compuestos donde R^{6a} se selecciona a partir de (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHO^a, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a, (6) C₁₋₈ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de CO₂R^a, C(O)NR^bR^c y OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a, y (10) heterociclo optativamente sustituido, donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C₁₋₄.

alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u $OC(O)R^a$, R^{6b} se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno, y R^{6c} es hidrógeno

En otro subjuego más de Fórmula I(1) hay compuestos donde R^5 se selecciona a partir de C_{1-4} alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C_{3-6} cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y sus N-óxidos) optativamente sustituido con halógeno

En otra realización de fórmula I hay compuestos representados por la fórmula I(2)



10

donde m , R^{3a} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{7a} tienen las mismas definiciones proporcionadas bajo la fórmula I

En una realización de fórmula I(2), R^{3a} es metilo

En otra realización de fórmula I(2), R^{6b} es hidrógeno o halógeno En un subjuego, R^{6b} es hidrógeno, en otro subjuego R^{6b} es flúor o cloro

En otra realización de fórmula I(2), R^{6a} se selecciona a partir de (1) CO_2R^a , (2) $C(O)NHR^a$, (3) ciano, (4) halógeno, (5) OR^a , (6) C_{1-8} alquilo

optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o un grupo seleccionado a partir de CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$ y OR^a , (7) $C(O)NR^bR^c$, (8) $NR^bC(O)NR^bR^c$, (9) $NR^bC(O)OR^a$, y (10) heterociclo optativamente sustituido donde el heterociclo se selecciona a partir de oxadiazolilo y tetrazolilo y donde dicho sustituyente es 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de C_{1-4} alquilo optativamente

sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, OR^a u $OC(O)R^a$ En un subjuego, R^{6a} se selecciona a partir de CO_2R^a , $C(O)NHR^a$, metiltetrazolilo, metiloxadiazolilo,

$NR^bC(O)NR^bR^c$, y $NR^bC(O)OR^a$ En otro subjuego más, R^{6a} se selecciona a partir de CO_2R^a , metiltetrazolilo y metiloxadiazolilo,

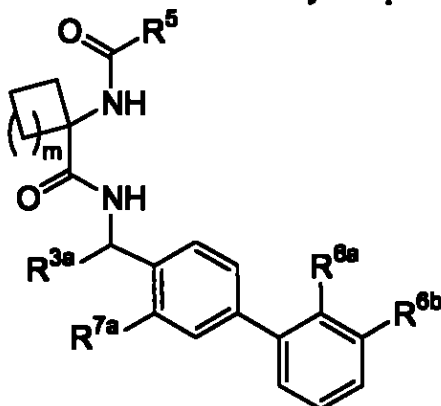
En otra realización de fórmula I(2), R^{6c} es hidrógeno o halógeno En un subjuego, R^{6c} es hidrógeno

En otra realización, R^{7a} es hidrógeno o halógeno En un subjuego, R^{7a} es hidrógeno En otro subjuego, R^{7a} es fluor En todavía otro subjuego, R^{6b} es

5 hidrógeno, flúor o cloro, y R^{7a} es hidrógeno o fluor

En otra realización de formula I(2), R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y sus N-óxidos) optativamente sustituido con halógeno

10 En otra realización de fórmula I hay compuestos de Fórmula I(3)

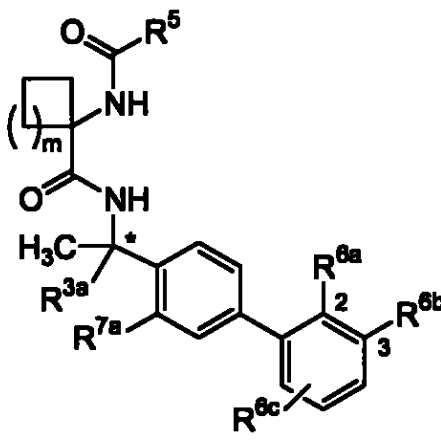


I(3)

15 donde m es 0 ó 1, R^{6a} es 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, CO₂R^a o C(O)NHO^a, donde R^a es C₁₋₄ alquilo, particularmente metilo, R^{6b} es hidrógeno, fluor o cloro, R^{3a} es C₁₋₄ alquilo, particularmente metilo, R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y sus N-óxidos) optativamente sustituido con halógeno o trifluormetilo, particularmente

20 trifluormetilo, difluormetilo, clordifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo, pentafluormetilo, cianometilo, 5-pirimidinilo 5-isoxazolilo y 5-bromo-3-piridinilo y sus N-óxidos, y R^{7a} es hidrógeno o flúor

Algunos compuestos representativos son



m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
R3a es H a menos que se especifique lo contrario						
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CONHOCH3	F	H	H	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	H	§
0	CF3	3-CH3-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	Cl	H	F	R
0	CF3	2-CH3-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CN	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	S
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	S
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	S

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	S
0	CH ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-piridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-Br-1-oxidopiridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	H	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	5-(CF ₃)piridin-3-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	(±)

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
		ilo				
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₃	1-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CF ₃	ciano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	difluormetoxi	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	trifluormetoxi	H	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	trifluormetilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	trifluormetilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	trifluormetilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	Cl	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CN	F	CO ₂ Me	H	H	R
0	ciclopropilo	ciano	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CON(CH ₃) ₂	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCONHCH ₃	F	H	H	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONHCH ₃	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	CONHOCH ₃	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cPr	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	CONH-cBu	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	F	H	H	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	H	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	pirimidin-5-ilo	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-3-ilo	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-ilo	metoxi	F	5-F	H	R
0	CF ₃	metoxi	F	5-F	H	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-F	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	5-F	F	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-Cl	F	R
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	H	5-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	H	F	R
0	CF ₃	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	2-metoxi-2-oxoetilo	F	H	F	R
0	CF ₃	CONHCH ₃	F	H	F	R
0	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	hidroxil	Cl	5-Cl	H	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	NHCO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	H	6-CH ₃	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R

85

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* estereoconfiguración en el carbono indicado,

§ R^{3a} es CH₃

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes tienen los significados indicados a continuación

“Alquilo” así como otros grupos con el prefijo “alc” como, por ejemplo, alcoxi, alcanóilo, alquenoilo, alquínilo y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec* y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares

“Alquenoilo” significa una cadena lineal o ramificada de carbonos, que contiene al menos una unión C=C Ejemplos de alquénilos incluyen alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metilo-2-propenilo y similares

“Alquínilo” significa una cadena lineal o ramificada de carbonos, que contiene al menos una unión C≡C Ejemplos de alquínilos incluyen propargilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metilo-2-propinilo y similares

“Imida cíclica” incluye succinimida, maleimida, ftalimida y similares

“Cicloalquilo” significa carbociclos que no contienen heteroátomos e

88

66

incluyen carbociclos mono, bi y tricíclicos saturados, así como sistemas de anillos fundidos. Tales sistemas de anillos fundidos pueden incluir un anillo que esté parcial o completamente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar sistemas de anillos fundidos, tales como los carbociclos benzofundidos. Cicloalquilo incluye sistemas de anillos fundidos tales como los sistemas espirofundidos. Ejemplos de cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

"Haloalquilo" significa un radical alquilo como se describió antes, donde al menos uno y hasta todos los átomos de hidrógeno son reemplazados con un halógeno. Ejemplos de dichos radicales haloalquílicos incluyen clorometilo, 1-brometilo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo y similares.

"Halógeno" significa fluor, cloro, bromo y yodo.

"Optativamente sustituido" intenta incluir tanto los sustituidos como los no sustituidos. Por consiguiente, por ejemplo, anillo optativamente sustituido puede representar un anillo pentafluorfenílico o uno fenílico.

89

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos -Tautómeros

Los compuestos descritos en este documento pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, existir como enantiómeros. Donde los compuestos de acuerdo con el invento posean dos o más centros asimétricos pueden, además, existir como diastereómeros. El presente invento incluye todos estos estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, sus mezclas racémicas, así como mezclas de diastereómeros. La fórmula I previa se presenta sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. El presente invento incluye todos los estereoisómeros de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los pares diastereoisómeros de enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por cristalización fraccional a partir de un disolvente apropiado y el par de enantiómeros obtenidos de esta manera puede separarse en estereoisómeros individuales utilizando los medios convencionales, por ejemplo, usando un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución o en una columna quiral de CLAR. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la fórmula I general, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración conocida.

Algunos de los compuestos descritos aquí contienen dobles ligaduras olefinicas y, a menos que se especifique lo contrario, intentan incluir los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir con diferentes puntos de conexión de hidrógeno, conocidos como tautómeros. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enólica conocida como tautómeros ceto-enólicos. Los tautómeros individuales, así como sus mezclas, están comprendidos en los compuestos de fórmula I.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Cuando el compuesto del presente invento es ácido, su sal correspondiente puede



prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, con inclusión de bases inorgánicas y bases orgánicas Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de manganeso (manganésicas y manganosas), de potasio, de sodio, de cinc y sales similares Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio Las sales preparadas a partir de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, derivadas de fuentes naturales y sintéticas Las bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, a partir de las cuales pueden formarse sales, incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, , N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminetanol, 2-dimetilaminetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, díciclohexilmanina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares

Cuando el compuesto del presente invento es básico, su sal correspondiente puede prepararse, convenientemente, a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumarico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfurico, tartárico, p-toluensulfónico y similares Los ácidos preferidos son el cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico

Profármacos

El presente invento incluye, dentro de su alcance, a los profármacos de los compuestos de este invento En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de este invento, que son fácilmente convertibles in

vivo al compuesto necesario. Por consiguiente, en los métodos de tratamiento del presente invento, el término "administración" comprenderá el tratamiento de las diversas afecciones descritas, usando el compuesto específicamente divulgado o uno que pueda no haberse divulgado específicamente pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de ser administrado al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", redac H Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas al introducirse los compuestos de este invento en el medio biológico.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto del presente invento proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un agente portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como se usa en composición farmacéutica, intenta comprender un producto que contiene el o los ingredientes activos y el o los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el portador, así como cualquier producto obtenido, directa o indirectamente, a partir de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o bien, de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones entre uno o más de los ingredientes. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden un compuesto representado por la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como un ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, optativamente, otros ingredientes terapéuticos o coadyuvantes. Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (con

inclusión de administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada, en cualquier caso, dependerá del anfitrión en particular y de la naturaleza y severidad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas posológicas unitarias y prepararse utilizando cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, de este invento, pueden combinarse como el ingrediente activo, en una mezcla íntima con un portador farmacéutico, de acuerdo con las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, la oral o la parenteral (incluso la forma intravenosa). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral, por ejemplo, cápsulas, sobrecitos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad prevista del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvo, granulación o como una solución, suspensión en líquido acuoso o como líquido no acuoso, como emulsión de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas posológicas comunes indicadas antes, el compuesto representado por la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de entrega. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos farmacéuticos en uso. En general, tales métodos incluyen un paso para asociar el ingrediente activo con el portador que constituya uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente, el ingrediente activo con portadores líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o con ambos. El producto puede, entonces, ser formado convenientemente para obtener la presentación deseada.

De este modo, las composiciones farmacéuticas de este invento pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal.

farmacéuticamente aceptable, de fórmula I Los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas, en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un agente sólido, líquido o gaseoso Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de oliva y agua Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno

Al preparar las composiciones para la forma posológica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservadores, colorantes y similares, que pueden usarse para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, por otra parte, portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, granulantes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y agentes similares, pueden usarse para formar preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y tabletas Debido a la facilidad de la administración, las tabletas y cápsulas son las unidades posológicas orales preferidas para el empleo de portadores farmacéuticos sólidos Como opción, las tabletas pueden revestirse usando técnicas acuosas o no acuosas normales

Una tableta que contenga la composición de este invento puede prepararse por compresión o moldeo, optativamente con uno o mas ingredientes accesorios o coadyuvantes Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo, en un equipo adecuado, el ingrediente activo en una forma que fluya libremente, por ejemplo un polvo o granulación, mezclado optativamente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando, en un equipo adecuado, una mezcla del compuesto pulverizado, humedecida con un diluyente líquido inerte Preferiblemente, cada tableta contiene aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente

500 mg del ingrediente activo y cada sobrecito o cápsula contiene, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg a unos 500 mg del ingrediente activo

Las composiciones farmacéuticas del presente invento, que son adecuadas para la administración parenteral, pueden prepararse en forma de
5 soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un agente tensioactivo adecuado como, por ejemplo, celulosa hidroxipropílica. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, glicoles polietilénicos líquidos y sus mezclas en aceites. Además, se puede incluir un agente conservador para evitar la proliferación indeseable de microorganismos

10 Las composiciones farmacéuticas del presente invento, que son adecuadas para el uso inyectable, incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden tomar la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente
15 líquida para facilidad de la administración usando jeringuillas. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de producción y almacenamiento, por consiguiente, deben ser protegidas preferiblemente contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua,
20 etanol, poliol (por ejemplo glicerol, glicol propilénico y glicol polietilénico líquido), aceites vegetales y sus mezclas apropiadas

Las composiciones farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden tomar una forma apropiada para el uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear o similares. Además, las
25 composiciones pueden tomar una forma adecuada para usar en dispositivos transdérmicos. Estas fórmulas pueden prepararse utilizando un compuesto representado por la fórmula I de este invento o de sus sales farmacéuticamente aceptables, usando métodos de producción convencionales. Por ejemplo, una crema o un ungüento se prepara mezclando material hidrófilo y agua, conjuntamente con

aproximadamente un 5% en peso a un 10% en peso del compuesto, para obtener una crema o ungüento con la consistencia deseada

Las composiciones farmaceuticas de este invento pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal, en que el portador sea un sólido Se
5 prefiere que la mezcla forme supositorios de dosis unitarias Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados normalmente en la tecnología Los supositorios pueden ser formados convenientemente mezclando, en primer lugar, la composición con el o los portadores ablandados o fundidos, y a continuación enfriando y formando el compuesto en moldes

Además de los ingredientes portadores mencionados antes, las
10 fórmulas farmacéuticas descritas antes pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes portadores adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saboreadores, aglutinantes, tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservadores (con inclusión de antioxidantes) y similares Además, se pueden incluir otros
15 coadyuvantes para que la fórmula sea isotónica con la sangre del sujeto que la recibirá Las composiciones que contengan un compuesto descrito por la fórmula I o por sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden también prepararse en forma de polvo o líquido concentrado

Los siguientes son ejemplos de formas posológicas farmacéuticas
20 representativas de los compuestos de fórmula I

<u>Suspensión inyectable (I M) mg/ml</u>		
	compuesto de fórmula I	10
	metilcelulosa	5,0
25	Tween 80	0,5
	alcohol bencílico	9,0
	Cloruro de benzalconio	1,0
agua para inyección hasta un volumen total de 1 ml		

	<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
	compuesto de fórmula I	25
	Celulosa microcristalina	415
	Povidona	14,0
5	Almidón pregelatinizado	43,5
	Estearato de magnesio	2,5
		500

	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
10	Compuesto de fórmula I	25
	Lactosa en polvo	573,5
	Estearato de magnesio	1,5
		600

15 Utilidades

Los compuestos de este invento son antagonistas o agonistas inversos de receptores de bradicinina, en particular del receptor de bradicinina B1 y, como tal, son utiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades y afecciones mediadas por el pasaje del receptor de bradicinina, tales como el dolor y la inflamación Los

20 compuestos serían eficaces en el tratamiento o la prevención del dolor, con inclusión, por ejemplo, del dolor visceral (como en pancreatitis, cistitis intersticial, cólico renal), dolor neuropático (como en la neuralgia posherpética, lesiones de los nervios, las “dinias”, por ejemplo, vulvodinia, dolor fantasma de las extremidades, avulsiones de raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa), síndromes de

25 dolor central (potencialmente causados por virtualmente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso) y síndromes de dolor posquirurgico (por ejemplo los síndromes después de la mastectomía o de la toracotomía, dolor del muñón), dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivo, dolor dental, dolor del cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio

30 (cirugía general, ginecológico), dolor crónico, dismenorrea, así como el dolor

asociado con angina y el dolor inflamatorio de varios orígenes (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoidea, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota)

Además, los compuestos de este invento también pueden usarse para tratar las vías respiratorias hiperreactivas y tratar los acontecimientos inflamatorios asociados con enfermedad de las vías respiratorias, por ejemplo, el asma con inclusión del asma alérgica (atópica o no atópica) así como la broncoconstricción inducida por el esfuerzo, el asma ocupacional, la exacerbación viral o bacteriana del asma, otras asmas no de origen alérgico y el "síndrome del lactante jadeante" Los compuestos del presente invento también pueden usarse para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con inclusión de enfisema, el síndrome disneico agudo del adulto, bronquitis, pulmonía, rinitis alérgica (estacional y perenne) y la rinitis vasomotriz También pueden ser eficaces contra la neumomoniosis, con inclusión de aluminosis, carbuncosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis

Los compuestos del presente invento también pueden usarse para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, con inclusión de enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, trastornos cutáneos inflamatorios, como psoriasis y eccema, artritis reumatoidea y edema causado por traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fractura, edema cerebral y angioedema Pueden usarse para tratar la vasculopatía diabética, la neuropatía diabética, la retinopatía diabética, la resistencia poscapilar o los síntomas diabéticos asociados con la insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrito y calicreína) Pueden usarse como relajantes de músculos lisos para el tratamiento del espasmo del tracto gastrointestinal o del utero Además, pueden ser eficaces contra la enfermedad hepática, esclerosis múltiple, enfermedad cardiovascular, por ejemplo, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, enfermedades neurodegenerantes, por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, epilepsia, choque séptico, por ejemplo, como agentes antihipovolémicos y/o antihipotensivos, cefalea, con inclusión de cefalea en brotes, migraña con inclusión de uso profiláctico y agudo, traumatismo craneal

cerrado, cáncer, sepsis, gingivitis, osteoporosis, hiperplasia benigna de la próstata y vejiga hiperactiva. Los modelos animales de estas enfermedades y afecciones generalmente son bien conocidos en la tecnología, y pueden ser adecuados para evaluar compuestos del presente invento en cuanto a sus utilidades potenciales.

- 5 Finalmente, los compuestos del presente invento también son útiles como elementos de investigación (*in vivo* e *in vitro*)

Los compuestos de este invento son útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula, conteniendo cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg,
10 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

Los compuestos serían eficaces en el tratamiento o la prevención del dolor, con inclusión, por ejemplo, del dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor por
15 movimientos repetitivos, dolor dental, dolor del cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológico) y dolor crónico, mediante la administración de una tableta, sobrecito o capsula que contiene, cada uno, por ejemplo 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, o 500 mg de un compuesto de este invento, una vez cada tres a
20 cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

En particular, el dolor inflamatorio, como, por ejemplo, el de enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) sería tratado eficazmente por los compuestos de este invento, mediante la
25 administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

Además, los compuestos de este invento pueden usarse adicionalmente para tratar el asma, la enfermedad intestinal inflamatoria, rinitis, pancreatitis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, trastornos cutáneos inflamatorios, artritis reumatoidea y edema causado por traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fractura, mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada), una, dos o tres veces a la semana

Los agentes pueden ser usados después de una intervención quirúrgica (por ejemplo, como analgésicos posoperatorios) y para tratar el dolor inflamatorio de diversos orígenes (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoidea, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota) así como para el tratamiento del dolor asociado con angina, menstruación o cáncer, mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

También pueden usarse para tratar la vasculopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insultos (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitrito y calicreína) mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

Pueden usarse para tratar trastornos cutáneos inflamatorios como psoriasis y eccema mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez

cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

Pueden usarse como relajantes de músculos lisos para el tratamiento del espasmo del tracto gastrointestinal o del útero o en la terapia para enfermedad de Crohn, colitis ulcerante o pancreatitis, mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

Dichos compuestos pueden usarse terapéuticamente para tratar vías respiratorias hiperreactivas y para tratar acontecimientos inflamatorios asociados con enfermedades de las vías respiratorias, por ejemplo, asma, y para controlar, restringir o revertir la hiperreactividad de las vías respiratorias en el asma mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada), una, dos o tres veces a la semana.

Los agentes pueden usarse para tratar el asma intrínseca y extrínseca con inclusión del asma alérgica (atópica o no atópica) así como la broncoconstricción inducida por el esfuerzo, el asma ocupacional, asma exacerbada por virus o bacterias, otras asmas no alérgicas y el "síndrome del lactante jadeante" mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana.

También pueden ser eficaces contra la neumoconiosis, con inclusión de aluminosis, carbuncosis, asbestosis, chalicosis, ptílosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, así como del síndrome de disnea respiratoria aguda del adulto, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica o de las vías respiratorias, bronquitis, rinitis alérgica y rinitis vasomotriz, mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez
 5 cada tres a cuatro horas, una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada), una, dos o tres veces a la semana.

Además, pueden ser eficaces contra la enfermedad hepática, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, choque séptico, por ejemplo, como agentes antihipovolémicos y/o antihipotensivos, en edema cerebral, cefalea, con
 10 inclusión de cefalea en brote, migraña, con inclusión del uso profiláctico y agudo, trauma craneal cerrado, síndrome de intestino irritable y nefritis, mediante la administración de una tableta, sobrecito o cápsula que contenga, cada uno, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de este invento una vez cada tres a cuatro horas,
 15 una, dos o tres veces al día o (en una fórmula de liberación prolongada) una, dos o tres veces a la semana

Terapia combinada

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros
 20 fármacos que se usen en el tratamiento/la prevención/la supresión o la mejora de las enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de fórmula I exhiben utilidad. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada para dicho agente, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se use
 25 contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula I. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen las que contienen también uno o más ingredientes activos diferentes, además del compuesto de fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden

- combinarse con un compuesto de fórmula I, sea administrado por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, entre otros
- (1) morfina y otros agonistas de receptores de opiáceos, con inclusión de propoxifeno (Darvon), (2) fármacos antiinflamatorios no esteroides (FAINE) con inclusión de
- 5 inhibidores de COX-2, como los derivados del ácido propiónico (alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclórico, carprofén, fenbufén, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofén, naproxén, oxaprocina, piroprofén, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofenico y tioprofen), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac,
- 10 fenclofenac, ácido fenclocico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicamos (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalacina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, febrazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona) y los compuestos coxib (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib), (3) corticoeststeroides como betametasona, budesónido, cortisona, dexametasona, hidro cortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona, (4) antagonistas de receptores H1 de
- 20 histamina como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxicina, metdilacina, prometacina, trimepricina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetiricina, desloratadina, fexofenadina y levocetiricina, (5) antagonistas de receptores H2 de histamina como cimetidina,
- 25 famotidina y ranitidina, (6) inhibidores de bomba protónica, como omeprazol, pantoprazol y esomeprazol, (7) antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa, como zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileutón, (8) fármacos usados para angina, isquemia miocárdica, entre ellos, nitratos, como la nitroglicerina y el isosórbido, beta-bloqueantes, como atenolol, metoprolol, propranolol, acebutolol,
- 30 betaxolol, bisoprolol, carteolol, labetalol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol,

sotalol y timolol, y bloqueadores de canal de calcio como diltiazam, verapamil, nifedipina, bepridil, felodipina, flunaricina, isradipina, nicardipina y nimodipina, (9) medicamentos para la incontinencia, como los antimuscarínicos, por ejemplo, tolterodina y oxibutinina), (10) antiespasmódicos gastrointestinales (como atropina, escopolamina, dicitlomina, antimuscarínicos, así como difenoxilato), relajantes del músculo esquelético (ciclobenzaprina, carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, metaxalona, metocarbamol, baclofén, dantroleno, diazepam u orfenadrina), (11) medicamentos para la gota, como alopurinol, probenid y colchicina, (12) fármacos para la artritis reumatoidea, como metotrexato, auranofina, aurotioglucosa y tiomalato sódico de oro, (13) fármacos para la osteoporosis como alendronato y raloxifeno, agentes descongestivos como pseudoefedrina y fenilpropanolamina, (14) anestésicos locales, (15) agentes contra el herpes como aciclovir, valaciclovir y famciclovir, y (15) antieméticos, como ondansetrón y granisetron

15 Evaluación biológica

Evaluación de la afinidad de ciertos compuestos para conjugarse con los receptores B1 o B2 de bradicinina

Las pruebas de conjugación de radioligandos se realizan usando membranas de células de OHC que expresan establemente los receptores B1 de humanos, de conejo rata o perro, o células de OHC que expresan el receptor B2 humano Para todos los tipos de receptores, las células se cosechan de frascos de cultivo en PBS/EDTA 1 mM y se centrifugan a 1000xg durante 10 minutos Los gránulos de células se homogeneizan con un politrón en HEPES 20 mM helado, EDTA 1 mM, pH 7,4 (tampón de lisis) y se centrifugan a 20 000xg durante 20 minutos Los gránulos de membrana se vuelven a homogeneizar en tampón de lisis, se centrifugan nuevamente a 20 000xg y los gránulos obtenidos se vuelven a suspender a 5 mg de proteína/ml en tampón de prueba (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) suplementados con ASB al 1% y congelados a -80°C

En el día de la prueba, las membranas se centrifugan a 14 000xg durante 5 minutos y se vuelven a suspender a la concentración deseada de proteína en

tampón de prueba que contiene nelaliprilat 100 nM, 140 µg/ml de bacitracina y ASB al 0,1% 3H-des-arg10, leu9 calidina es el radioligando usado para los receptores B1 humanos y de conejo, 3H-des-arg10 calidina se usa para los receptores B1 de rata y perro y 3H-bradicinina se usa para rotular el receptor B2 humano

5 Para todas las pruebas, los compuestos se diluyen a partir de soluciones madre de DMSO añadiendo 4 µl a los tubos de ensayo para obtener una concentración final de DMSO del 2% Esto es seguido por el añadido de 100 µl de radioligando y 100 µl de la suspensión de membrana. La conjugación no específica para las pruebas de conjugación del receptor B1 se determina usando des-arg10 calidina 1 µM y la
10 conjugación no específica para el receptor B2 se determina con 1 µM de bradicinina Los tubos se incuban a temperatura ambiente (22°C) durante 60 minutos seguidos de filtración usando un sistema Tomtec de cosecha, de 96 pocillos Se cuenta la radiactividad retenida por el filtro usando un contador de escintilación de placa Wallac Beta.

15 Los compuestos de este invento tienen afinidad por el receptor B1 en la prueba mencionada, como se demuestra por resultados menores que 5 µM Es ventajoso que los resultados de la prueba sean menores que 1 µM, y aún más ventajoso que los resultados sean menores que 0,5 µM Además es ventajoso que los compuestos de este invento tengan afinidad por el receptor B1 de bradicinina sobre el
20 receptor B2 de bradicinina, aún más ventajosamente, la afinidad por el receptor B1 es al menos 10 veces y, preferiblemente, más de 100 veces la exhibida por el receptor B2

Prueba para antagonistas de bradicinina B1

25 La movilización de calcio inducida por agonistas de B1 se vigiló usando un lector de placa de imágenes de fluorescencia (FLIPR, por sus siglas en inglés) Las células de OHC que expresaban el receptor B1 se colocaron en placas de 96 ó 384 pocillos y se permitió que incubaran en DMEM modificado con Iscove, durante la noche Los pocillos se lavaron dos veces con una solución salina fisiológica
30 tamponada y luego se incubaron con Fluo-3 4 uM durante una hora a 37°C Las

placas se lavaron entonces dos veces con solución salina tamponada y se añadieron 100 ul de tampón a cada pocillo. Las placas se colocaron en la unidad FLIPR y se permitió que se equilibraran durante dos minutos. Se agregó entonces el compuesto de prueba en volúmenes de 50 ul seguidos cinco minutos más tarde por 50 ul de agonista (des-arg¹⁰ calidina). Las alturas relativas de los picos de fluorescencia, en ausencia y presencia de antagonista, se usaron para calcular el grado de inhibición de la respuesta del agonista de receptor B1 ejercida por el compuesto de prueba. Típicamente se evaluaron de ocho a 10 concentraciones del compuesto de prueba para construir una curva de inhibición y determinar los valores de CI50 usando una rutina de encaje de curva de regresión no lineal, de cuatro parámetros.

Prueba para agonistas inversos de bradicinina

La actividad agonista inversa al receptor B1 humano se evaluó usando células HEK293 transinfectadas pasajeramente. Un día después de la transinfección, los frascos de células se rotularon durante la noche con 6uCi/ml de [³H]m10-inositol. En el día de la prueba, los medios se extrajeron y las células ligadas se enjuagaron suavemente con 2x20 ml de solución salina con tampón fosfato. Se añadió el tampón de prueba (sales fisiológicas con tampón HEPES, pH 7,4) y las células se separaron golpeando suavemente el frasco. Las células se centrifugaron a 800xg durante cinco minutos y se volvieron a suspender a 1x10⁶ células/ml en el tampón de prueba suplementado con cloruro de litio 10 mM. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se distribuyeron alícuotas de medio ml a los tubos que contenían el compuesto de prueba o el vehículo. Después de 10 minutos más los tubos se transfirieron a un baño de agua a 37°C durante 30 minutos. La incubación se detuvo añadiendo una solución de ácido perclórico al 12% y los tubos se colocaron en hielo durante 30 minutos. El ácido se neutralizó entonces con KOH y los tubos se centrifugaron hasta precipitar material granular. El monofosfato de [³H]inositol formado se recuperó usando técnicas cromatográficas de intercambio de iones estándares y se determinó cuantitativamente por conteo de escintilación líquida. La actividad agonista inversa se determinó por el grado hasta el cual el compuesto de

prueba redujo las concentraciones basales (células incubadas con el vehículo) de acumulación del monofosfato de [³H]inositol

Abreviaturas usadas

5 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados a menos que se especifique lo contrario

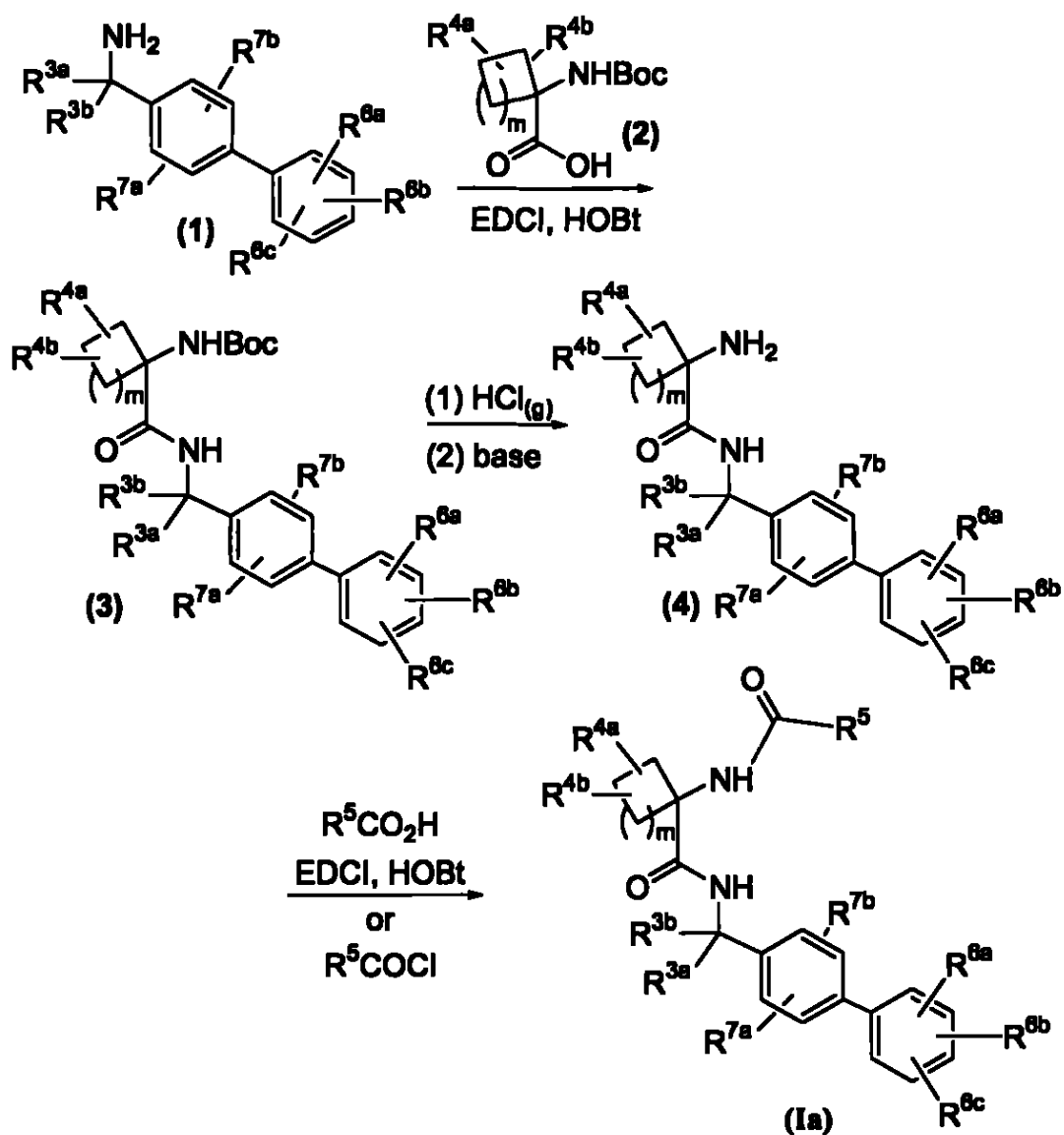
BOC (boc)	t-butiloxycarbonilo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC o EDCI	ClH de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida
eq	equivalente(s)
ES (o ESI) - EM	ionización de aspersion de electrones - espectroscopia de masa
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FAB-EM	bombardeo rápido de átomos-espectroscopia de masa
HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
CLAR	cromatografia de líquidos de alto rendimiento (a alta presión)
CLEM	cromatografia de líquidos/espectroscopia de masa
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	metilo
MeOH	metanol
MHz	megahercios
MsCl	Cloruro de mesilo
NEt ₃	Trietilamina
RMN	resonancia magnética nuclear
TFA	ácido trifluoracético

THF

tetrahidrofurano

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas ilustrativos

5 Esquema 1



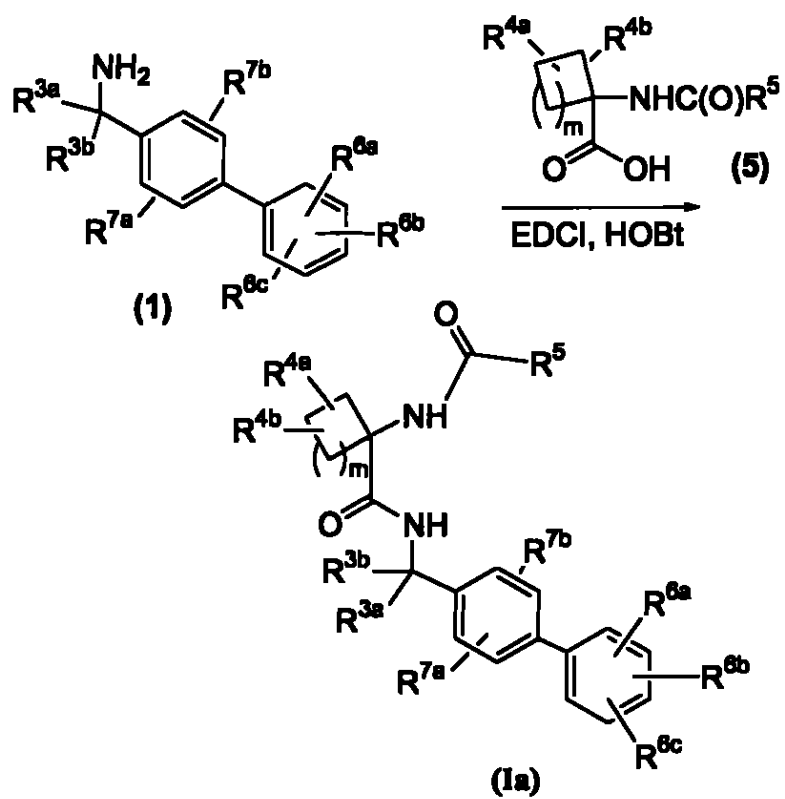
106

En el esquema 1, el compuesto (1a) se reúne acoplando el derivado de biametanamina (1) al ácido aminocicloalcanoico protegido (2) usando combinaciones de reactivo péptido estándar, tales como EDCI/HOBt, en un disolvente apropiado, como THF, para proporcionar (3). El grupo protector Boc se extrae entonces por acción de un ácido, como el HCl, en un disolvente apropiado como MeOH, para dar una sal de amonio a partir de la cual puede obtenerse el derivado de base libre (4) usando una base apropiada, por ejemplo amoníaco y un disolvente apropiado, como cloroformo. Este derivado de amina (4) se hace reaccionar entonces con un ácido carboxílico o equivalente a ácido carboxílico, para dar el compuesto del título (1a). Como alternativa, el ácido-sal de (4) puede usarse en la reacción final para dar el compuesto del título (1a) siempre que se añada una base apropiada como la trietilamina.

Como alternativa, el compuesto (1a) puede formarse acoplando el derivado de biametanamina (1) con el ácido aminocicloalcanoico acilado (5) como se muestra en el Esquema 1a.

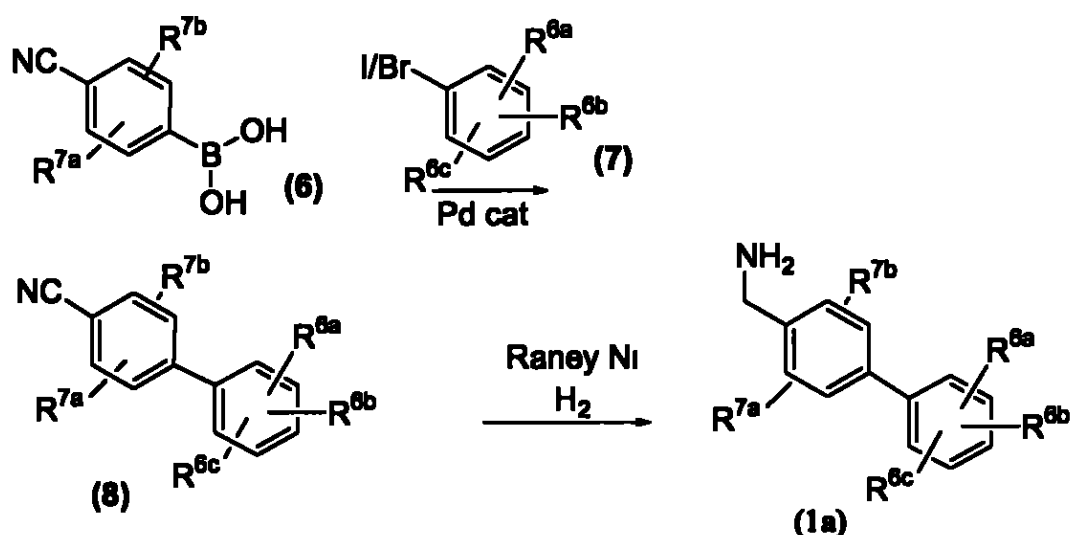
ESQUEMA 1a

109



Se pueden emplear varias estrategias sintéticas para armar el derivado de biarilmetanamina intermedio (1), como se muestra en los esquemas 2a-2c

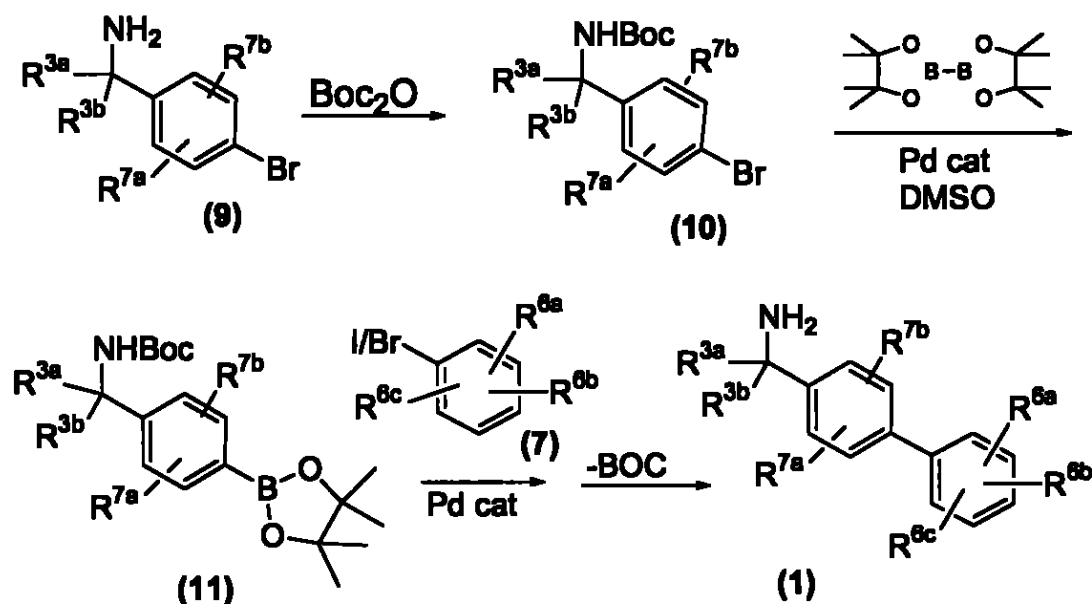
ESQUEMA 2a



5 En el Esquema 2a, el derivado cianobiarilo (8) se arma usando una
 reacción de Suzuki entre un derivado de ácido borónico aromático (6) o un derivado
 apropiado de éster borónico y un haluro aromático (7) en la presencia de una
 triarilfosfina, como trifenilfosfina, y un catalizador metálico, como acetato de paladio
 El agente intermedio, cianobiarilo, obtenido (8) se reduce entonces catalíticamente al
 10 derivado aminobiarilo correspondiente (1a) usando hidrógeno y un metal, como Ni de
 Raney, en un disolvente apropiado

Como alternativa, como se ilustra en el Esquema 2b, un derivado
 metanamida (9), después de protección primaria de amina con un grupo protector
 apropiado, como Boc, se elabora al éster boro pinacol (11) usando un catalizador de
 15 paladio en un disolvente apropiado, como el dimetilsulfóxido Este éster de boro (11)
 se acopla a un derivado de haluro arílico (7) empleando condiciones de reacción de
 Suzuki para dar (1)

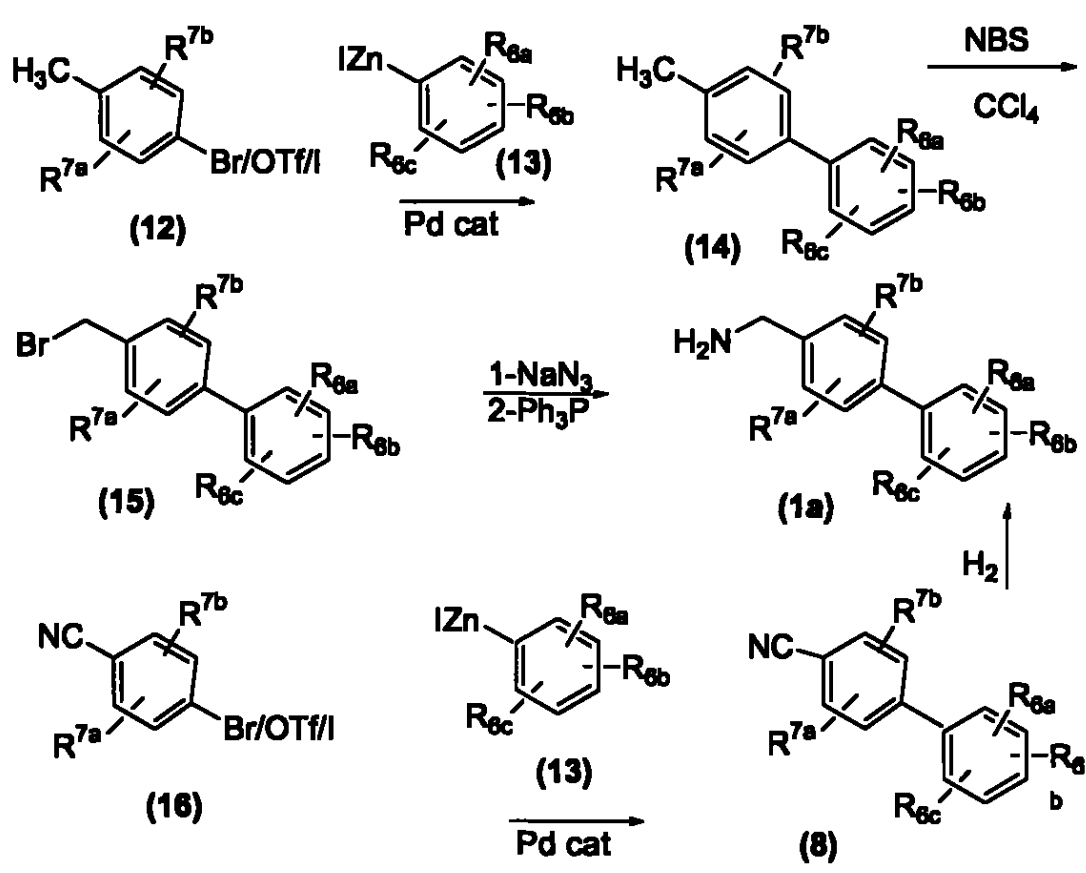
ESQUEMA 2b



- 5 Un tercer método para la preparación de derivados de biarilmetanamina se presenta en el Esquema 2c La porción biarilo (14) se forma primero usando un acoplamiento catalizado de paladio de (12) con un compuesto arílico de zinc (13) como se exhibe El grupo metilo grupo de biarilo (14) se elabora entonces de acuerdo con la secuencia de tres pasos de halogenación, desplazamiento
- 10 nucleófilo del halógeno con una azida y reducción para dar la amina intermedia correspondiente (1a) Alternativamente, la biarilmetanamina (1a) también puede prepararse comenzando con el arilcarbonitrilo (16) y un compuesto arílico de zinc (13) como se mencionó previamente El biarilcarbonitrilo obtenido (8) se reduce entonces usando hidrógeno para dar (1a)

15

ESQUEMA 2c



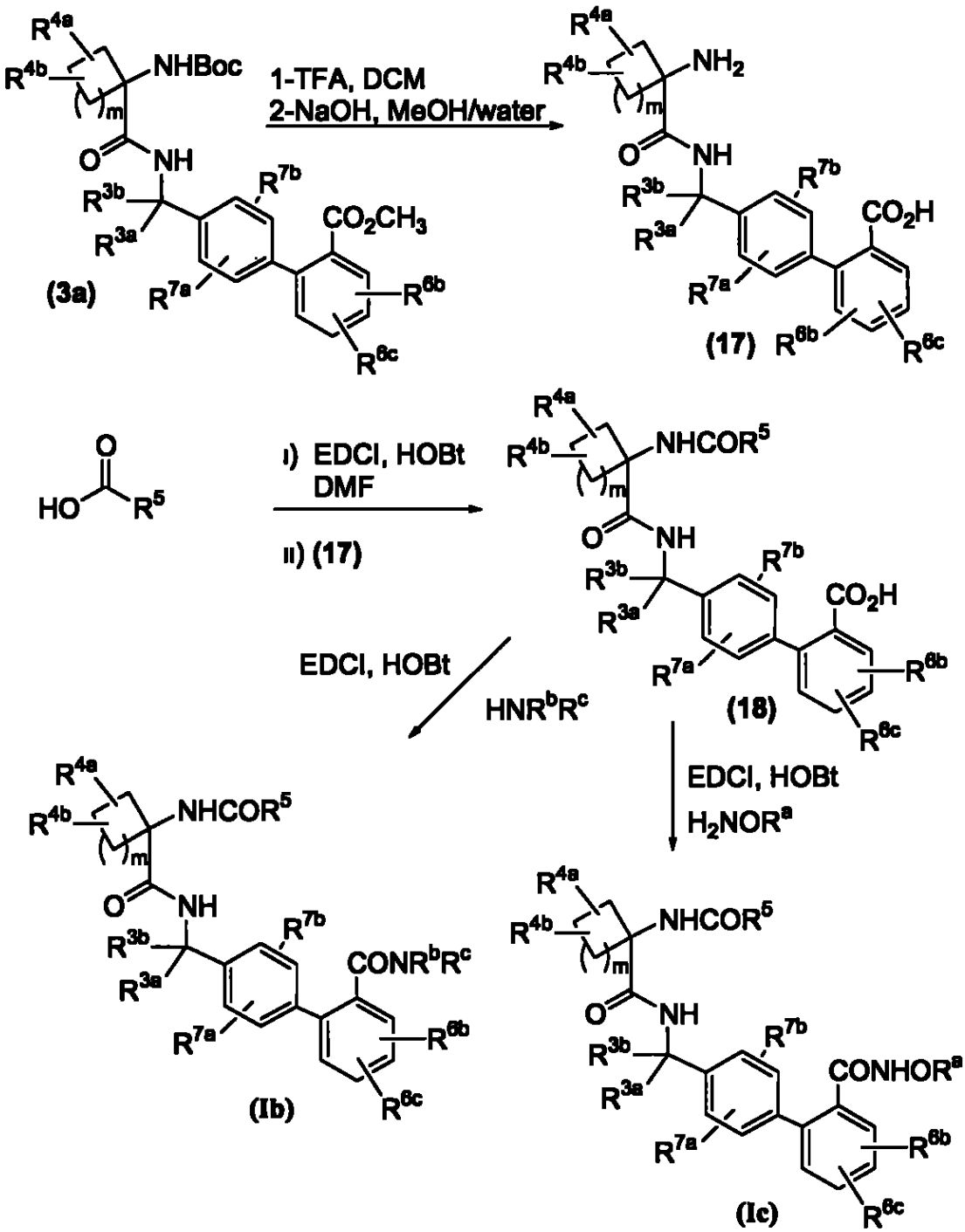
5 Las personas expertas en la tecnología apreciarán que se puede usar interconversión de grupo funcional para proporcionar varios compuestos de fórmula I

Como se ilustra en el Esquema 3, el derivado (3a) es bis-desprotegido primero por acción de un ácido potente, como TFA, y después por hidrólisis alcalina en una mezcla adecuada de agua y un disolvente orgánico, como el metanol, a una

10 temperatura entre 20 y 100 °C, para dar el derivado aminoácido (17) La activación previa de un ácido carboxílico (R^5COOH) con un juego apropiado de reactivos de acoplamiento de péptidos, como EDCI/HOBt, forma el 'éster activo' que reacciona después con el derivado aminoácido (17) para dar (18) Este último compuesto puede reaccionar con aminas (HNR^bR^c) o alquinoxiaminas (H_2NOR^a) bajo la acción de un

juego apropiado de reactivos de acoplamiento de péptidos, como EDCI/HOBt, para formar los compuestos reivindicados (Ib) y (Ic), respectivamente

ESQUEMA 3

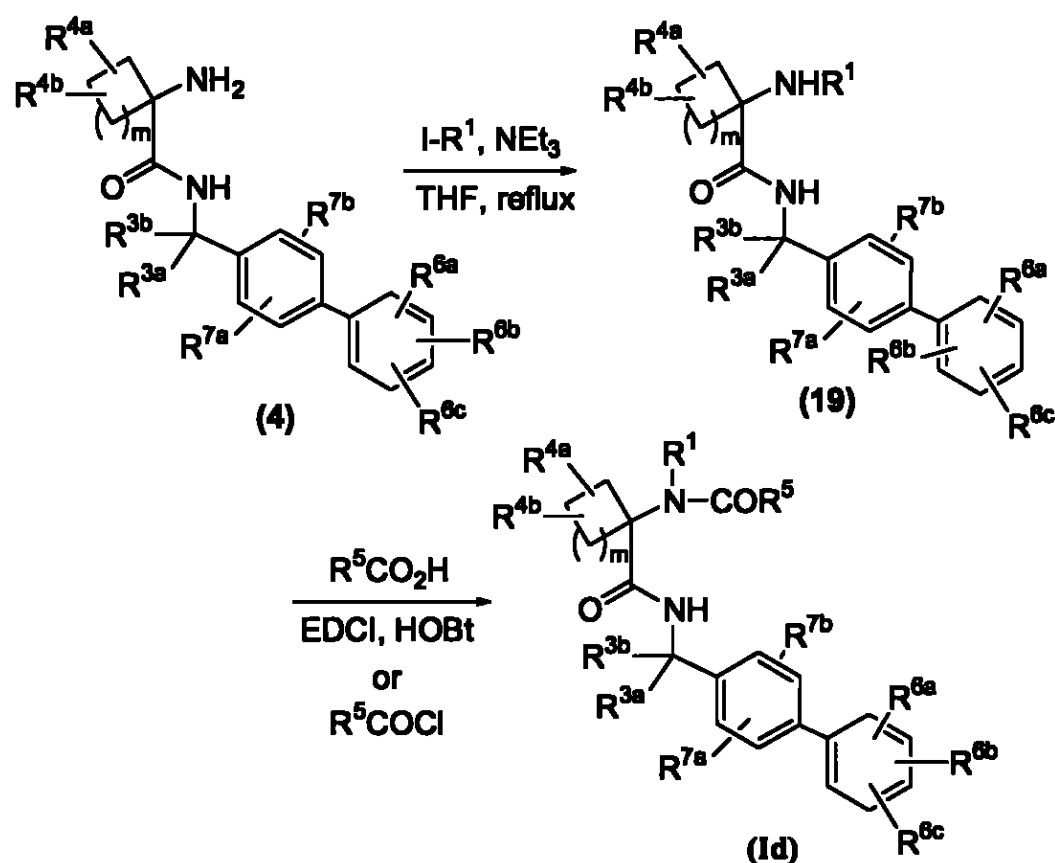


5 La N-alquilación se ilustra en el Esquema 4 La amina (4) es alquilada con un exceso de yoduro alquílico (I-R¹) en un disolvente apropiado, como THF, en

la presencia de un limpiador de ácido, como la trietilamina, a temperaturas elevadas para dar (19) conjuntamente con material bis-alquilado. La amina secundaria (19) se convierte entonces al compuesto del título mediante reacción con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico para dar (Id).

5

ESQUEMA 4



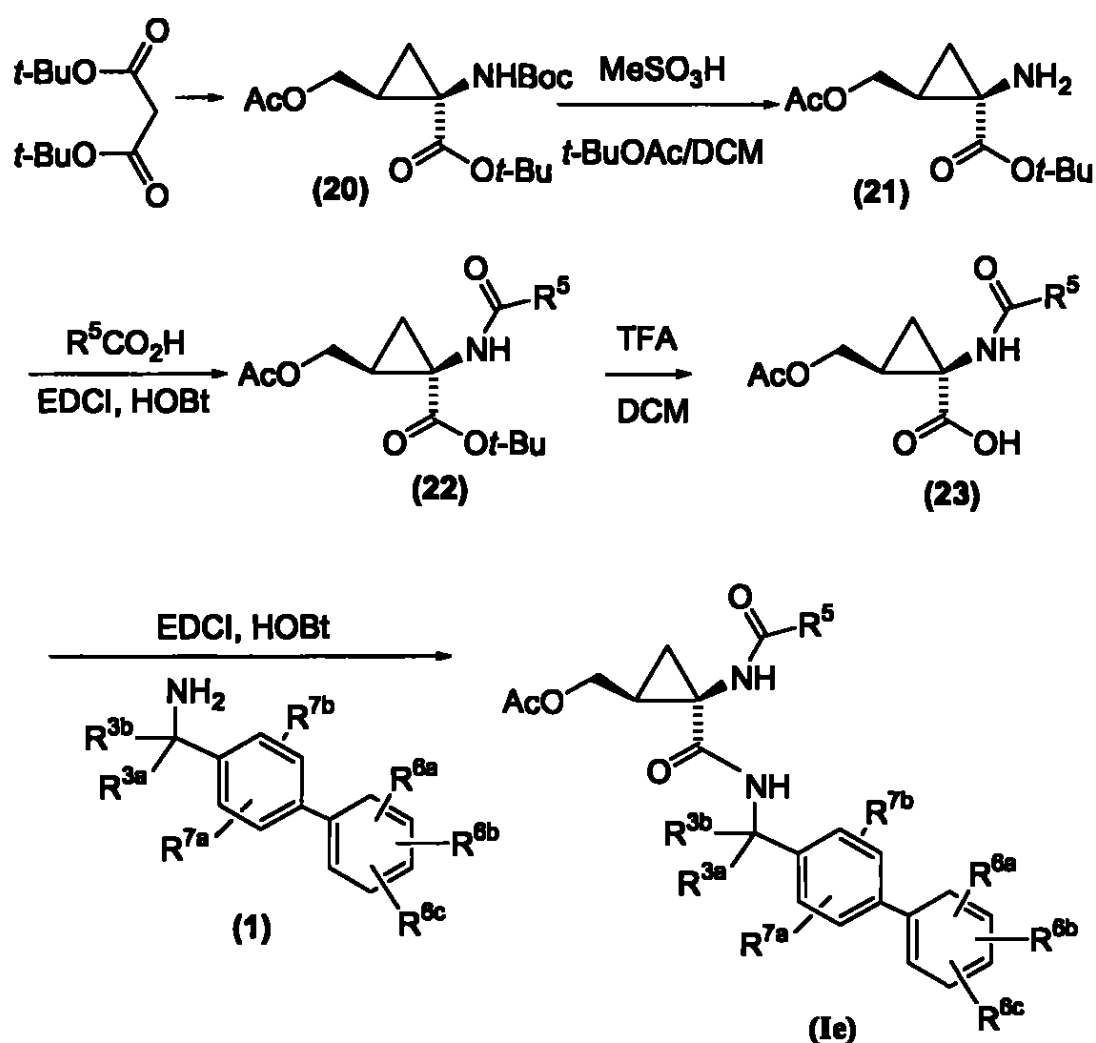
10

La preparación de compuestos de fórmula I que presentan una porción 1,2-cis- o 1,2-trans-ciclopropilo es ilustrada en los esquemas 5 y 6. De acuerdo con procedimientos conocidos (K. Burgess y colab., *J. Org. Chem.*, **57**, 5931-5936 (1992)), di-*tert*-butil malonato es elaborado al derivado (20). El grupo N-Boc se extrae usando ácido metansulfónico, de acuerdo con L. S. Lin y colab. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7013-7016 (2000) para dar amina (21). Se permite que esta amina reaccione con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico bajo condiciones de acoplamiento de péptido apropiado para dar (22). El éster *tert*-butilico es escindido con un ácido, como TFA, en un disolvente apropiado, como DCM, para proporcionar ácido (23). A

15

continuación, la biamilmetanamina (1) se acopla con el ácido (23) usando un juego apropiado de reactivos acoplantes de péptidos, como EDCI/HOBt, para producir el compuesto del título (Ie). La elaboración posterior de (Ie) a compuestos de fórmula I adicionales puede lograrse usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la tecnología. Por ejemplo, el grupo acetilo puede ser extraído por hidrólisis para dar el alcohol correspondiente, el alcohol puede convertirse al sulfonato correspondiente mediante el tratamiento con cloruro sulfónico y el sulfonato puede convertirse al haluro correspondiente mediante el tratamiento con una fuente del haluro. Estas y otras transformaciones funcionales para proporcionar compuestos de fórmula I se describen en los textos típicos de química orgánica, como *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, de March, 5ª Edición, John Wiley & Sons, 2000.

ESQUEMA 5

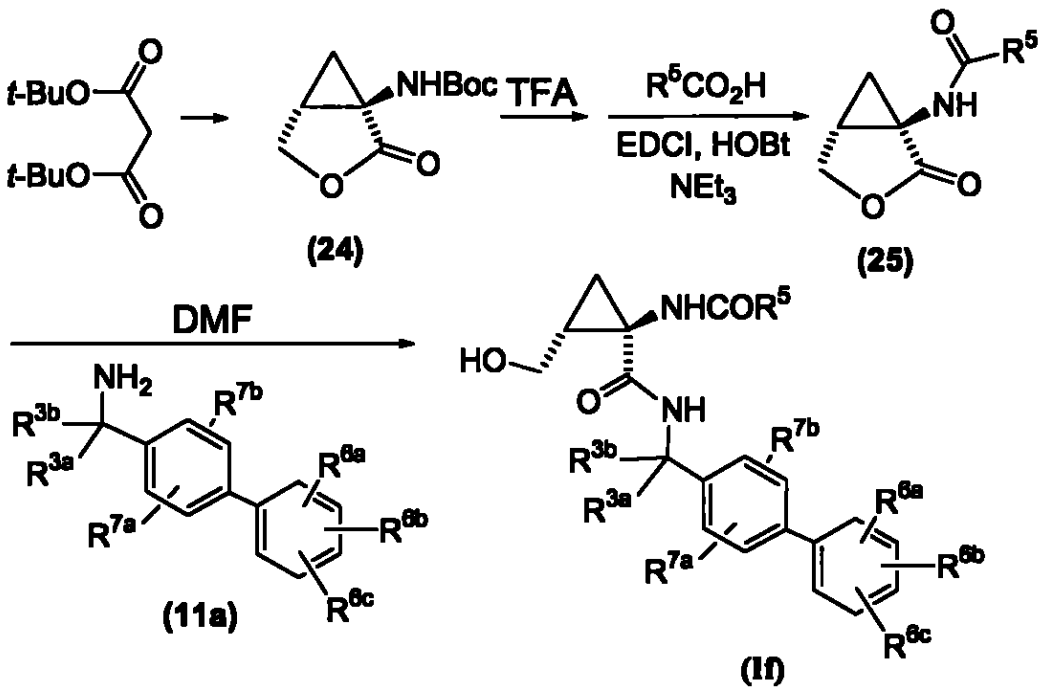


- 5 En el Esquema 6, de acuerdo con procedimientos conocidos (K Burgess y colab, *J Org Chem*, 57 5931-5936(1992)), di-*terc*-butil malonato es elaborado al derivado (24) El grupo N-Boc es extraído usando un ácido, como TFA, en un disolvente apropiado como DCM Se permite que esta amina reaccione con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico bajo condiciones de
- 10 acoplamiento de péptidos apropiadas, como EDCI/HOBt/NEt₃ para dar (25) A continuación se permite que la biarilmetanamina (1) abra la lactona (25) en un disolvente aprótico apropiado, como DMF, a una temperatura entre 20 y 100 °C, para producir el compuesto del título (If) La elaboración posterior de (If) a compuestos del

titulo adicionales, puede lograrse usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la tecnología, como se indicó previamente

ESQUEMA 6

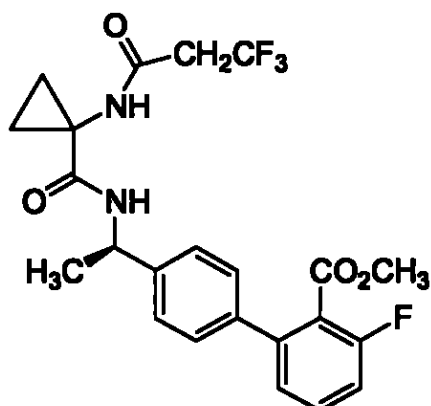
5



Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar el invento sin limitarlo en cuanto a los aspectos particulares de estos ejemplos. Los compuestos se nombraron usando ACD/Name versión 4,53 (Advanced Chemistry Development Inc © 1994-2000) Dirección 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada

EJEMPLO 1

15 Metil 3-flúor-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciclopropil)carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato



(1R)-1-(4-bromofenil)etanamina disponible comercialmente se protegió con Boc usando procedimientos normales conocidos por los expertos en la tecnología, para producir *tert*-butil (1R)-1-(4-bromofenil)etilcarbamato

- 5 A una solución de *tert*-butil (1R)-1-(4-bromofenil)etilcarbamato (7,6 g, 25,3 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (7,07 g, 27,9 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (2,06 g, 2,53 mmol) y acetato de potasio (7,45 g, 76,0 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla obtenida se calentó a 80 °C por 1 hora. La reacción se detuvo añadiendo
- 10 EtOAc y se filtró a través de Celite. El extracto orgánico se lavó tres veces con agua, se saturó con NaCl, se desecó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con 0-20% de acetato de etilo en hexano para dar *tert*-butil (1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbamato como un aceite transparente amarillo con una masa iónica (ES⁺)
- 15 de 333

- A una solución bajo agitación, de *tert*-butil (1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbamato (1,0 g, 2,9 mmol) y metil 2-fluor-6-yodobenzoato (1,2 g, 4,32 mmol) en 25 ml de una mezcla 5:1 de THF:agua, se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,64 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (350 mg, 1,15
- 20 mmol) y, finalmente, acetato de paladio (65 mg, 0,29 mmol). El recipiente de reacción se selló entonces y se colocó en un baño de aceite a 90 °C para agitación y calentamiento durante la noche. Después de unas 18 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. Los agentes orgánicos se lavaron con salmuera (x4), se desecaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
- 25 concentraron bajo presión reducida para dar un aceite, que se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10-60% de EtOAc en hexanos para dar metil 4'-{[(1R)-1-

[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (205 mg), que demostró ser puro por CL/EM y RMN de protones

El metil 4'-{(1R)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (205 mg, 0,60 mmol) disuelto en MeOH (15 ml) se enfrió a 0 °C. Esta solución homogénea se saturó con cloruro de hidrógeno anhidro y se dejó reposar durante 20 minutos. A continuación se burbujeó nitrógeno seco a través de la solución por unos 30 minutos. Se extrajo entonces el disolvente bajo presión reducida para dar un residuo oleoso. El aceite se disolvió en DCM y se extrajo el disolvente. Este proceso se repitió hasta obtenerse un clorhidrato de amina sólido.

El clorhidrato de amina mencionado (85 mg, 0,27 mmol) se disolvió conjuntamente con ácido 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,27 mmol), HOBt·H₂O (8,4 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (33 mg, 0,33 mmol), en 4,5 ml de THF. A esta solución a temperatura ambiente se añadió EDCI (74 mg, 0,38 mmol). Después de agitar durante la noche, (unas 16,5 horas), la mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N, bicarbonato de sodio al 5%, media salmuera (x3) y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 1-6% de MeOH en DCM. La recolección de las fracciones que contenían el producto y la extracción del disolvente dieron 108 mg (86%) de metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil)carbonil)amino]etil}-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxilato.

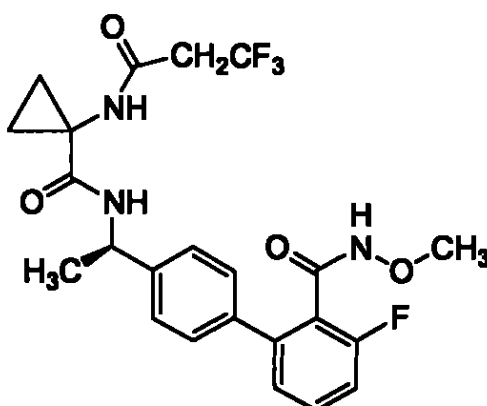
El metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil)carbonil)amino]etil}-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (108 mg, 0,24 mmol) disuelto en MeOH (5,0 ml) se enfrió a 0 °C. Esta solución homogénea se saturó con cloruro de hidrógeno anhidro y se dejó reposar durante 30 minutos. A continuación se burbujeó nitrógeno seco a través de la solución durante unos 50 minutos. Se extrajo entonces el disolvente bajo presión reducida para dar un residuo oleoso. El aceite se disolvió en DCM y se extrajo el disolvente. Este proceso se repitió hasta obtenerse un clorhidrato de amina sólido.

El clorhidrato de amina mencionado (46 mg, 0,12 mmol) conjuntamente con ácido trifluoropropiónico (15 mg, 0,12 mmol), HOBt·H₂O (3,6 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (14 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en 1,6 ml de THF más 1,6 ml de DMF. A esta solución a temperatura ambiente se añadió EDCI (31 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante la noche (unas 18 horas), la mezcla de

reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N, bicarbonato de sodio al 5%, media salmuera (x3) y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 1-12% de MeOH en DCM. La recolección de las fracciones que contenían el producto y la extracción del disolvente dieron 36 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido espumante. La pureza se determinó por CLEM (ES EM, M+H⁺ hallado 467) y RMN de protones (400 MHz, CD₃OD δ 7,555, 7,540, 7,535, 7,520, 7,515, 7,500, 7,393, 7,373, 7,319, 7,302, 7,298, 7,240, 7,222, 7,221, 7,211, 7,188, 7,167, 7,165, 5,116, 5,099, 5,081, 5,064, 3,659, 3,268, 3,241, 3,214, 3,187, 1,508, 1,490, 1,483, 1,477, 1,474, 1,470, 1,465, 1,454, 1,444, 1,056, 1,049, 1,036, 1,031, 1,023, 1,007, 0,999, 0,995, 0,982, 0,974).

EJEMPLO 2

3-Flúor-N-metoxi-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciclopropil}carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxamida



Una solución de metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}carbonil)amino]etil}-3-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (466 mg, 1,0 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (15 ml) se agitó bajo N₂ durante 20 minutos a temperatura ambiente, extrayéndose después el disolvente orgánico al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), NaOH 4N (10 ml) y agua (10 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo por 4 horas y luego se neutralizó con HCl 6N. La purificación se logró usando CLAR preparativa en una columna delta-pack C₁₈, 300 Å, tamaño de poro 15 μm con sistemas disolventes de HCl al 0,05% - acetonitrilo acuoso usando varios gradientes lineales. Las fracciones que contenían

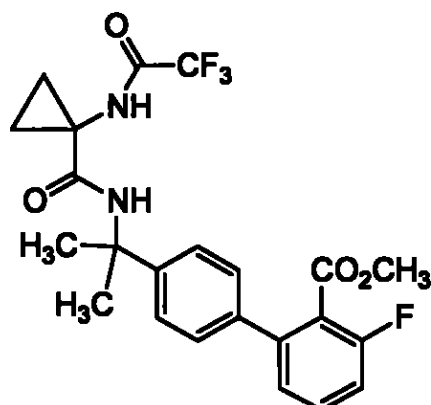
producto de un 99% de pureza según las medidas por CLAR, se combinaron y liofilizaron para dar ácido 4'-((1R)-1-[[[(1-aminociclopropil)carbonil]amino]etil]-3-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxílico en forma de un sólido blanco

- A una solución de ácido trifluoropropiónico (128 mg, 1,0 mmol) en
- 5 DCM (1 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (229 mg, 1,2 mmol) y 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (136 mg, 1,0 mmol) La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, seguida del añadido de ácido 4'-((1R)-1-[[[(1-aminociclopropil)carbonil]amino]etil]-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxílico (171 mg, 0,5 mmol) en 1 ml de DCM y luego *N,N*-diisopropiletilamina
- 10 hasta obtener un pH = 10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ por 2 horas, se concentró al vacío y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice eluida con 40% de MeOH en CHCl₃
- 15 La recolección y concentración de las fracciones apropiadas dio ácido 3-flúor-4'-((1R)-1-[[[(1-aminociclopropil)carbonil]amino]etil]-1,1'-bifenil-2-carboxílico en forma de un polvo blanco

- A una solución de este ácido (226 mg, 0,50 mmol) en DCM (1 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (134 mg, 0,70
- 20 mmol), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol) y clorhidrato de metoxiamina (167 mg, 1,0 mmol) seguidos de *N,N*-diisopropilmetilamina hasta obtener un pH = 10 La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se sometió a partición entre acetato de etilo y agua El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró
- 25 al vacío La purificación se logró usando CLAR preparativa en una columna delta-pack C₁₈ con sistemas de HCl al 0,05%-acetonitrilo acuoso usando varios gradientes lineales Las fracciones que contenían producto de un 99% de pureza, según las medidas por CLAR se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco La pureza se determinó por CLEM (ES EM, M+H⁺
- 30 hallado 482) y RMN de protones (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,60-0,80 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 3,23 (m, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 5,02 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 6H), 7,52 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 8,89 (s, 1H)

EJEMPLO 3

Metil 3-fluor-4'-{1-metil-1-[(1-[(trifluoracetil)amino]ciclopropil)-carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato



- 5 Se permitió que el metil 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato (3,75 g, 14,6 mmol, preparado de acuerdo con *J Org Chem*, 59 2620-2622(1994)) en 150 ml de THF, reaccionara con trimetilsilanolato de potasio (2,62 g, 20,4 mmol) a temperatura ambiente por 60 horas, con agitación continua. La reacción se diluyó entonces con agua y DCM. A continuación, el pH de la fase acuosa se ajustó
- 10 aproximadamente a 4 usando HCl 1M. La capa acuosa se extrajo entonces tres veces con DCM adicional. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para obtener 3,59 g de ácido 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoico en forma de un sólido blanco, que dio espectros por CL/EM y RMN de protones consistentes con la teoría.
- 15 A 82 ml de tolueno se añadieron el ácido mencionado (2,00 g, 8,23 mmol), trietilamina (1,20 ml, 8,64 mmol) y azida difenilfosforilica (1,86 ml, 8,64 mmol). Después de someter esta mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora, se añadió alcohol bencílico (1,70 ml, 16,5 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción siguiera a reflujo durante la noche. El disolvente se extrajo a presión reducida y el
- 20 aceite obtenido se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó dos veces con bicarbonato de sodio al 5% y una vez con salmuera. La capa orgánica se desecó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0 a 2% de MeOH en DCM. La recolección de las fracciones que contenían el producto y
- 25 la extracción del disolvente dieron 2,26 gramos de bencil N-[1-(4-bromofenil)-1-metiletil]carbamato, que dio espectros por CL/EM y RMN de protones consistentes con la teoría.

122

El bromuro previo (1,00 g, 2,87 mmol) se añadió a 25 ml de DMF, seguido de bis(pinacolato)boro (0,875 g, 3,45 mmol), acetato de potasio (0,846 g, 8,62 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,063 g, 0,090 mmol). Esta mezcla se calentó a 80 °C bajo nitrógeno, por 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron metil 2-flúor-6-yodobenzoato (0,965 g, 3,45 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,063 g, 0,090 mmol) y carbonato de sodio acuoso (7,18 ml, 2M, 14,4 mmol). Esta mezcla se calentó entonces a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la mayor parte de la DMF a presión reducida y la mezcla bifásica se diluyó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se neutralizó con HCl 1M antes de la extracción con dos volúmenes adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a presión reducida para obtener un residuo que se sometió a cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0 a 2% de MeOH en DCM. La recolección de las fracciones que contenían el producto y la extracción de disolvente dieron 0,25 gramos de metil 4'-(1-
5
10
15

[[benciloxi]carbonil]amino}-1-metiletil)-3-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato, que dio espectros por CL/EM y RMN de protones consistentes con la teoría. Se disolvió metil 4'-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)-1-metiletil)-3-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (0,25 g, 0,59 mmol) en 6,0 ml de etanol anhidro. A continuación se añadió Pd/C (90 mg) y la atmósfera de nitrógeno se cambió a hidrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación por 72 horas. Después de la filtración a través de Celite, el etanol se extrajo bajo presión reducida para dar 0,15 gramos de metil 4'-(1-amino-1-metiletil)-3-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato que fue de pureza suficiente para usar directamente en la reacción siguiente.

La amina mencionada (80 mg, 0,28 mmol), se disolvió en DCM anhidro (4 ml). A esta solución agitada se añadió ácido 1-[(terc-butoxicarbonil]amino]ciclopropanocarboxílico (67 mg, 0,33 mmol), $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8 mg, 0,08 mmol) y, finalmente, EDCI (69 mg, 0,36 mmol). Esta mezcla se mantuvo bajo agitación durante la noche. A continuación se extrajo el disolvente bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1 a 3% de MeOH en DCM para dar metil 4'-{1-[[1-[(terc-butoxicarbonil]amino]ciclopropil]carbonil]-amino-1-metiletil]-3-fluor-1,1'-bifenil-2-carboxilato (82 mg), dando espectros por CL/EM y RMN de protones consistentes con la teoría.

El material anterior (82 mg, 0,17 mmol) disuelto en acetato de etilo (4 ml) se enfrió a 0 °C. Esta solución homogénea se saturó con cloruro de hidrógeno.

125

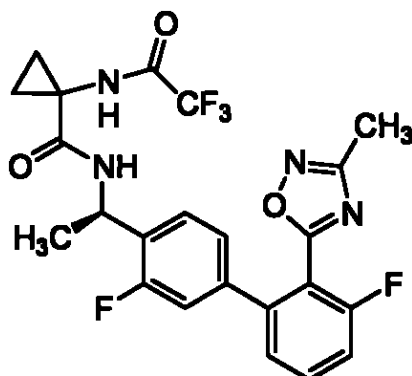
anhidro y se dejó reposar durante 30 minutos. A continuación se burbujó nitrógeno seco a través de la solución por unos 30 minutos. Se extrajo entonces el disolvente bajo presión reducida para dar un residuo oleoso, que se usó directamente en la reacción siguiente.

- 5 A una solución a 0 °C, bajo agitación, de la amina mencionada (32 mg, 0,09 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió trietilamina (20 µl, 0,13 mmol) y, finalmente, anhídrido trifluoracético (20 µl, 0,11 mmol). Después de 10 minutos se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación por 30 minutos en total. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 0,5 a 2% de MeOH en DCM.
- 10 La recolección de las fracciones que contenían el producto y la extracción del disolvente dieron 34 mg (84%) del compuesto del título en forma de un sólido espumante. La pureza fue determinada por CLEM (ES EM, $M + H^+$ hallado 467) y RMN de protones (400 MHz, CD_3OD δ 7,552, 7,537, 7,531, 7,517, 7,512, 7,497, 7,442, 7,425, 7,420, 7,302, 7,297, 7,280, 7,250, 7,231, 7,203, 7,181, 7,159, 3,644,
- 15 1,664, 1,444, 1,432, 1,424, 1,412, 1,080, 1,068, 1,060, 1,048).

EJEMPLO 4

N-((1R)-1-[3,3'-difluor-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-1-[(trifluoracetilo)amino]ciclopropanocarboxamida

20



- A una solución de ácido 2-flúor-6-yodobenzoico (15,00g, 56,39 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 que contenía 0,1 ml de DMF se añadió cloruro oxálfico (9,30g, 73,3 mmol) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente por 75 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en 150 ml CH_2Cl_2 y la solución se saturó tres veces con amoníaco gaseoso. A continuación se concentró al vacío y se secó durante la noche, al vacío. El residuo se disolvió en dimetilacetal N,N-

- dimetilacetamida (24,7 ml, 0,169 mol) y se calentó a 120 °C por 5 horas. Se añadió dimetilacetal N,N-dimetilacetamida adicional (25 ml, 0,17 mol) durante el curso de la reacción para completarla. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se secó durante la noche al vacío. A una solución del agente intermedio en
- 5 57 ml de dioxano se añadió clorhidrato de hidroxilamina (4,704g, 67,69 mmol), NaOH 5N (13,5 ml, 67,7 mmol) y ácido acético al 70% (57 ml). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 horas y luego a 90 °C por 3 horas. La solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y
- 10 salmuera, se desecó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexanos para dar 5-(2-flúor-6-yodofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol en forma de cristales de color amarillo anaranjado que dieron espectros por RMN de protones consistentes con la teoría y una ion de masa (ES+) de 305,06 para M+H⁺.
- 15 A una solución de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (20,20 g, 0,167 mol) en 350 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 4-bromo-2-fluorbenzaldehído (35,53g, 0,1750 mol), p-toluensulfonato de piridinio (2,09g, 8,33 mmol) y sulfato de magnesio (200,6 g, 1,667 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. Se añadió sulfato de magnesio adicional (100,3g, 0,833 mol) y la reacción se
- 20 agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos para dar N-[(1E)-(4-bromo-2-fluorfenil)metiliden]-2-methylpropan-2-sulfinamida en forma de un sólido blanco que dio espectros de RMN de protones consistentes con la teoría y un
- 25 ion de masa (ES+) de 308,09 para M+H⁺(⁸¹Br).
- A una solución de N-[(1E)-(4-bromo-2-fluorfenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (32,65g, 0,1066 mol) en 550 ml de CH₂Cl₂ a -48 °C, se añadió cloruro de metilmagnesio (la solución 3,0 M en éter, 53,31 ml 0,1599 mol) gota a gota. La reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso y la capa acuosa se
- 30 extrajo con cloruro de metileno. Los elementos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos para dar N-[(1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida en forma de un sólido blanco que dio espectros de RMN de protones
- 35 consistentes con la teoría y un ion de masa (ES+) de 324,14 para M+H⁺(⁸¹Br).

A una solución de N-[(1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (26,29g, 81,58 mmol) en 40 ml de metanol se añadió solución de HCl/dioxano (4M, 40,8 ml, 0,163 mol). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió éter. El sólido blanco se recogió, se lavó con éter frío y se secó al vacío para dar cloruro de (1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)etanamonio que dio espectros de RMN de protones consistentes con la teoría.

A una solución del cloruro (1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)-etanamonio mencionado (14,24g, 55,95 mmol) en 300 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C se añadieron dicarbonato di-*tert*-butilico (17,98 g, 82,40 mmol) y trietilamina (8,256 g, 81,58 mmol). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar cloruro de (1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)etanamonio crudo en forma de un sólido blanco que dio espectros de RMN de protones consistentes con la teoría.

Una mezcla de cloruro de (1R)-1-(4-bromo-2-fluorfenil)etanamonio (26,42g, 83,03 mmol), bis(pinacolato)diboro (31,63g, 0,1246 mol), acetato de potasio acetato (24,45 g, 0,2491 mol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-paladio (II) (0,265 g, 0,362 mmol) en 80 ml de DMSO se calentó a 90 °C bajo N₂ por 3 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos para dar *tert*-butil (1R)-1-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbonato como un sólido de color beige que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría.

Una mezcla de 5-(2-fluor-6-yodofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (1,50 g, 4,93 mmol), *tert*-butil (1R)-1-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbonato (1,80 g, 4,93 mmol), carbonato de potasio (1,70 g, 12,3 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,060 g, 0,20 mmol) y acetato de paladio (0,011 g, 0,05 mmol) en 25 ml de THF y 4 ml de agua, se calentó en un frasco sellado a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió entonces y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de acetato de etilo y hexano para dar *tert*-butil (1R)-1-[3,3'-difluor-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etilcarbarnato en forma de un aceite amarillo que dio espectros de RMN de protones consistentes con la teoría. El

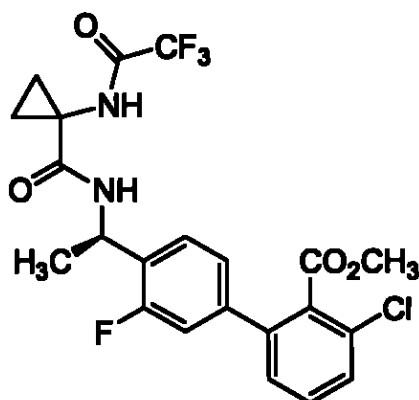
producto se disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al vacío y se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de (1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanamonio

Una solución de cloruro de (1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanamonio (0,500 g, 1,42 mmol), clorhidrato ácido de Boc-1-aminociclopropan-1-carboxílico (0,300 g, 1,49 mmol), 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,545 g, 2,84 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,010 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,863 g, 8,53 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos para dar terc-butil 1-[(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)carbonil]ciclopropilcarbamato en forma de un sólido blanco que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría. El producto se disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al vacío y se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de 1-[(1R)-1-[3,3'-difluoro-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)carbonil]-ciclopropanaminio que dio un ion de masa (ES⁺) de 399,21 para M+H⁺.

A una solución del compuesto mencionado (0,290 g, 0,667 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C se añadió trietilamina (0,135 g, 1,33 mmol) y anhídrido trifluoracético (0,14 g, 0,67 mmol). La solución se diluyó añadiendo CH₂Cl₂ y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se desecó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título que formó espectros por RMN de protones consistentes con la teoría y un ion de masa (ES⁺) de 495,22 para M+H⁺. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 9,71 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 5H), 1,15-1,01 (m, 2H).

30 EJEMPLO 5

Metil 3-cloro-3'-flúor-4'-{[(1R)-1-[(1-[(trifluoracetil)amino]ciclopropil]carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato



A una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 41,8 ml, 0,104 mol) en 400 ml de THF a -78°C , se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (14,76 g, 0,1045 mol) gota a gota, seguida de 3-bromoclorobenceno (20,00 g, 0,1045 mol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura de -78°C por 2 horas y luego se apagó con hielo seco y se calentó a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en agua y se lavó con éter. Se agregó HCl 1N a la fracción acuosa hasta $\text{pH} = 2$ y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Los elementos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para dar ácido 2-bromo-6-clorobenzoico, que dio espectros de RMN de protones consistentes con la teoría.

A una solución de ácido 2-bromo-6-clorobenzoico (17,7, 75,2 mmol) en metanol (200 ml) a 0°C , se añadió trimetilsilil) diazometano (2M en hexanos, 100 ml 0,200 mol). La solución se agitó a 0°C por 1,5 horas, después de lo cual se calentó a temperatura ambiente y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de acetato de etilo en hexanos para dar metil 2-bromo-6-clorobenzoato en forma de un aceite amarillo pálido que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría.

Una mezcla de metil 2-bromo-6-clorobenzoato (2,25 g, 9,03 mmol), terc-butil (1R)-1-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbonato (ver el ejemplo 11, 3,00 g, 8,21 mmol), carbonato de potasio (2,84 g, 20,5 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,10 g, 0,33 mmol) y acetato de paladio (0,018 g, 0,08 mmol) en 40 ml de THF y 4 ml de agua, se calentó en un frasco sellado a 100°C por 4 horas. La mezcla se enfrió entonces y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo fue sometido a cromatografía

de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de acetato de etilo y hexano para dar metil 4'-
 {(1R)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-3-cloro-3'-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato
 que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría. El producto se
 disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al
 5 vacío y se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de (1R)-1-[3'-cloro-3-
 flúor-2'-(metoxicarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etanamonio

Una solución del compuesto mencionado (1,00 g, 2,91 mmol), ácido
 Boc-1-aminociclopropan-1-carboxílico (0,614 g, 3,05 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-
 dimetilaminopropil)carbodiimida (1,11 g, 5,81 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 10 (0,010 g, 0,15 mmol) y trietilamina (1,76 g, 17,4 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se agito
 a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con bicarbonato de
 sodio acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo
 se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10 a 40% de acetato de etilo
 en hexanos para dar metil 4'-{(1R)-1-[(1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil)
 15 carbonil)amino]etil}-3-cloro-3'-flúor-1,1'-bifenil-2-carboxilato como un sólido blanco
 que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría. El producto se
 disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al
 vacío se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de 1-[(1R)-1-[3'-cloro-3-
 fluoro-2'-(metoxicarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)carbonil]ciclopropanaminio
 20 que dio un ion de masa (ES⁺) de 391,21 para M+H⁺

A una solución del compuesto mencionado (0,300 g, 0,702 mmol) en 5
 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C se añadió trietilamina (0,142 g, 1,40 mmol) y anhídrido
 trifluoracético (0,147 g, 0,70 mmol). La solución se diluyó añadiendo CH₂Cl₂ y se
 lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se desecó sobre Na₂SO₄, se filtró y
 25 se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10
 a 40% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título que formó
 espectros por RMN de protones consistentes con la teoría y un ion de masa (ES⁺) de
 487,22 para M+H⁺. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,51-7,33 (m, 4H), 7,17-7,07
 (m, 2H), 5,31 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,52-1,49 (m, 5H), 1,27-1,03 (m, 2H)

30

EJEMPLO 6

N-[(1R)-1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-1-
 [(trifluoracetil)amino]ciclopropancarboxamida

- solución del mesilato crudo en 50 ml de DMF se trató con azida sódica (12,5 g, 191 mmol) durante la noche. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, se saturó con NaCl, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. A una solución de la azida cruda en 100 ml de THF se añadió trietilfosfina (1 M en THF 90,1 ml) durante un
- 5 intervalo de 30 minutos. Después de una hora, se añadieron 100 ml de HCl 1 N y la mezcla se calentó durante la noche. La mezcla se enfrió y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se volvió básica añadiendo carbonato de potasio, se extrajo con Et₂O, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Una solución de la amina cruda (9,0 g, 41,2 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ fue tratada con anhídrido Boc (9,00 g, 41,2 mmol). Después de una
- 10 hora la mezcla se concentró. A una solución del carbamato crudo en 40 ml de DMSO se añadió acetato de potasio (12,1 g, 123,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,5 g, 45,4 mmol) y aducto diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (1,4 g, 1,8 mmol). La mezcla obtenida se calentó a 80 °C por 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla
- 15 se sometió a partición entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos para dar *tert*-butil 1-[2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbamato como un sólido pegajoso que dio una RMN de protones
- 20 consistente con la teoría.
- Una mezcla de 5-(2-flúor-6-yodofenil)-2-metil-2H-tetrazol (1,49g, 4,89 mmol), *tert*-butil 1-[2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etilcarbamato (1,70g, 4,65 mmol), carbonato de potasio (1,61 g, 11,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,057 g, 0,19 mmol) y acetato de paladio (0,010 g, 0,05 mmol) en
- 25 20 ml de THF y 4 ml de agua, se calentó a 100 °C durante la noche, en un frasco sellado. La mezcla se enfrió entonces y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo y hexano para dar *tert*-butil 1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etilcarbamato en forma de un aceite
- 30 amarillo que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría. El producto se disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al vacío y se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de 1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanamonio.

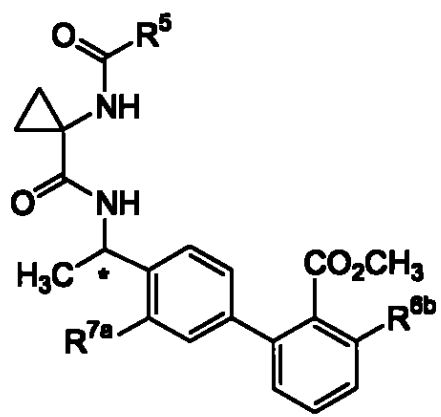
Una solución de cloruro de 1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etanamonio (0,670 g, 1,89 mmol), ácido Boc-1-aminociclopropan-1-carboxílico (0,419 g, 2,08 mmol), ácido 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida carboxílico (0,726 g, 3,79 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,010 g, 0,15 mmol) y trietilamina (1,15 g, 11,4 mmol) en 10 ml CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos para dar terc-butil 1-[(1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il] etil) amino) carbonil] ciclopropilcarbamato que dio espectros por RMN de protones consistentes con la teoría y un ion de masa (ES⁺) de 499,7 para M+H⁺. Los enantiómeros se resolvieron en este momento en una columna Chiralcel OD con 10% de isopropanol/hexano (que contenía 0,1% de TFA). El enantiómero R eluyó en primer lugar y se usó para el resto de la síntesis.

El producto mencionado se disolvió en acetato de etilo y se saturó con HCl gaseoso. La solución se concentró al vacío y se azeotropó tres veces con tolueno para dar cloruro de (1R) 1-[(1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il] etil) amino) carbonil] ciclopropanaminio que dio un ion de masa (ES⁺) de 399,6 para M+H⁺.

A una solución del compuesto mencionado (0,105 g, 0,241 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C se añadieron trietilamina (0,049 g, 0,48 mmol) y anhídrido trifluoracético (0,051 g, 0,24 mmol). La solución se diluyó con CH₂Cl₂ adicional y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título que formó espectros por RMN de protones consistentes con la teoría y un ion de masa (ES⁺) de 495,32 para M+H⁺. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,68-7,61 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,89-6,83 (m, 2H), 5,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 3H), 1,49 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18-1,01 (m, 2H).

Los compuestos siguientes incluidos en el Cuadro 1 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

Cuadro 1



Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES EM, M+H ⁺
7	cianometilo	F	H	R	424
8	cianometilo	Cl	H	R	440
9	2,2,2-trifluoretilo	Cl	H	R	482
10	2,2,2-trifluoretilo	F	F	(±)	485
11	isoxazol-5-ilo	F	F	(±)	470
12	cianometilo	F	F	(±)	442
13	pirimidin-5-ilo	F	H	R	463
14	2,2,2-trifluoretilo	F	F	S	485
15	2,2,2-trifluoretilo	F	F	R	485
16	pirimidin-5-ilo	F	F	(±)	481
17	isoxazol-5-ilo	F	F	R	470
18	trifluormetilo	F	F	R	471
19	pirimidin-5-ilo	F	F	R	481
20	isoxazol-5-ilo	F	F	S	470
21	trifluormetilo	F	F	S	471
22	pirimidin-5-ilo	F	F	S	481
23	metilo	F	F	R	417
24	5-bromopiridin-3-ilo	F	F	R	558
25	5-bromo-1-oxidopiridin-3-ilo	F	F	R	574

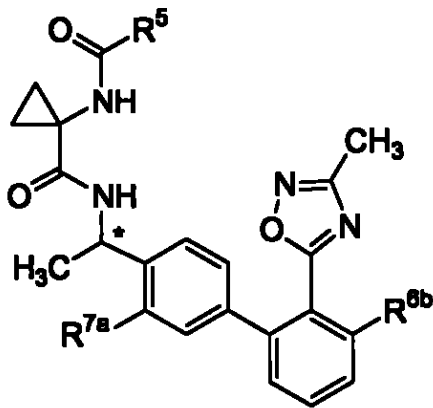
Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES EM, M+H ⁺
26	trifluormetilo	H	F	R	453
27	pirimidin-5-ilo	H	F	R	463
28	clordifluormetilo	F	F	R	487
29	5-(trifluormetil)piridina-3-ilo	F	F	R	548
30	clordifluormetilo	Cl	F	R	503
31	difluormetilo	F	F	R	453
32	pentafluoretilo	F	F	R	521
33	difluormetilo	Cl	F	R	469

* estereoconfiguración en el centro quiral designado (±) = mezcla racémica

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 2 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

5

Cuadro 2



10

Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES EM, M+H ⁺
34	metilo	F	H	R	423
35	cianometilo	F	H	R	448

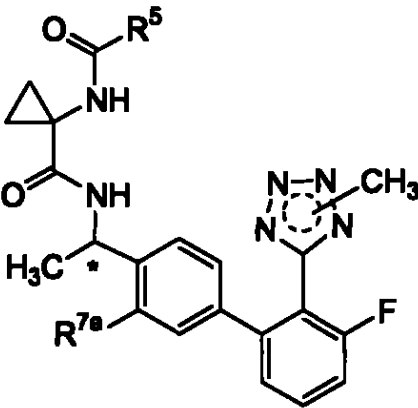
Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	*	ES EM, M+H ⁺
36	2,2,2-trifluoretilo	F	H	R	491
37	isoxazol-5-ilo	F	H	R	476
38	2,2,2-trifluoretilo	F	F	S	509
39	2,2,2-trifluoretilo	F	F	R	509
40	cianometilo	F	F	(±)	466
41	2,2,2-trifluoretilo	F	F	(±)	509
42	pirimidin-5-ilo	F	F	(±)	505
43	cloro(di-fluor)metilo	F	F	R	511
44	pirimidin-5-ilo	F	F	R	505
45	difluormetilo	F	F	R	477

* estereoconfiguración en el centro quiral designado (±) = mezcla racémica

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 3 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

5

Cuadro 3



10

Ejemplo	R ⁵	R ^{7a}	tetrazol	*	ES EM, M+H ⁺
46	cianometilo	H	2H	R	448
47	2,2,2-trifluoretilo	H	2H	R	491

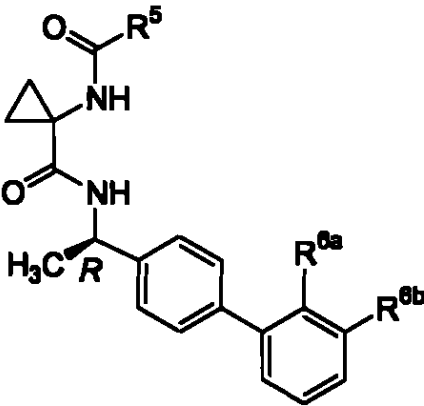
Ejemplo	R ⁵	R ^{7a}	tetrazol	*	ES EM, M+H ⁺
48	cianometilo	H	1H	R	448
49	2,2,2-trifluoretilo	H	1H	R	491
50	metilo	H	1H	R	423
51	isoxazol-5-ilo	F	2H	(±)	494
52	2,2,2-trifluoretilo	F	2H	(±)	509
53	pirimidin-5-ilo	F	2H	(±)	505
54	trifluormetilo	F	2H	S	495
55	cloro(difluor)metilo	F	2H	R	511
56	difluormetilo	F	2H	R	477

* estereoconfiguración en el centro quiral designado (±) = mezcla racémica

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 4 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

5

Cuadro 4



10

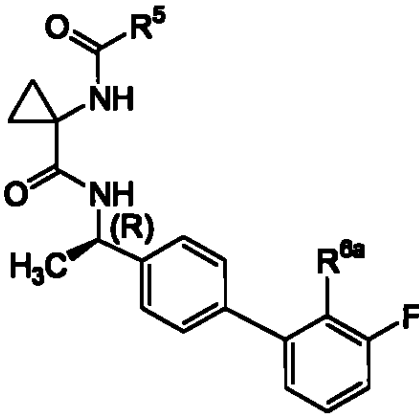
Ejemplo	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	ES EM, M+H ⁺
57	2,2,2-trifluoretilo	ciano	F	434
58	2,2,2-trifluoretilo	difluormetoxi	H	457

Ejemplo	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	ES EM, M+H ⁺
59	2,2,2-trifluoretilo	trifluormetoxi	H	475
60	2,2,2-trifluoretilo	trifluormetilo	F	478
61	2,2,2-trifluoretilo	Cl	Cl	459
62	isoxazol-5-ilo	trifluormetilo	F	462
63	cianometilo	trifluormetilo	F	434
64	isoxazol-5-ilo	Cl	Cl	444
65	cianometilo	Cl	Cl	416
66	cianometilo	F	CO ₂ Me	424
67	ciclopropilo	ciano	F	392
68	2,2,2-trifluoretilo	(dimetilamin)carbonilo	F	480
69	pirimidin-5-ilo	(metoxycarbonil)amino	F	478
70	pirimidin-5-ilo	[(metilamin)carbonil]amino	F	477
71	trifluormetilo	(metilamin)carbonilo	F	452
72	trifluormetilo	(metilamin)carbonilo	Cl	468

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 5 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 2

5

Cuadro 5



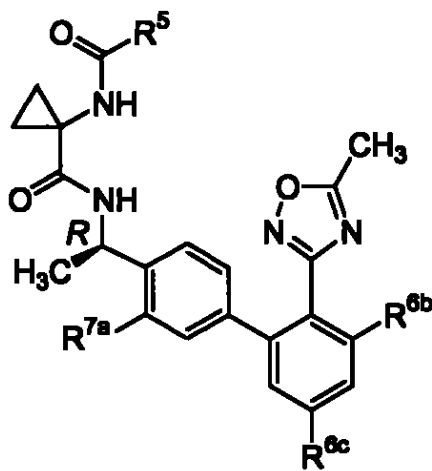
Ejemplo	R ⁵	R ^{6a}	ES EM, M+H ⁺
---------	----------------	-----------------	----------------------------

Ejemplo	R ⁵	R ^{6a}	ES EM, M+H ⁺
73	2,2,2-trifluoretilo	(metilamin)carbonilo	466
74	isoxazol-5-ilo	(metoxiamin)carbonilo	467
75	2,2,2-trifluoretilo	(ciclopropilamin)carbonilo	492
76	2,2,2-trifluoretilo	(ciclobutilamin)carbonilo	506

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 6 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

5

Cuadro 6



Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES EM, M+H ⁺
77	2,2,2-trifluoretilo	F	H	H	491
78	isoxazol-5-ilo	F	H	H	476
79	pirimidin-5-ilo	H	H	F	487
80	trifluormetilo	H	H	F	477
81	pirimidin-5-ilo	H	Cl	F	521
82	trifluormetilo	H	Cl	F	511
83	pirimidin-5-ilo	H	metilo	F	501
84	trifluormetilo	H	metilo	F	491
85	pirimidin-5-ilo	H	F	F	505

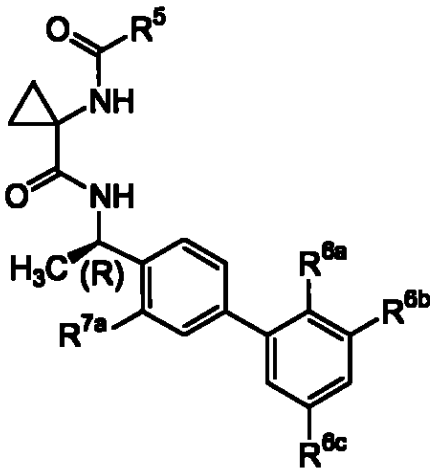
130

Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES EM, M+H ⁺
86	trifluormetilo	H	F	F	495

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 7 se prepararon por métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

5

Cuadro 7



10

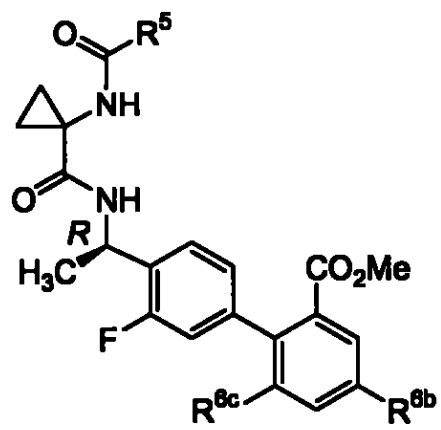
Ej	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES EM, M+H ⁺
87	pirimidin-5-ilo	metoxi	F	F	H	453
88	trifluormetilo	metoxi	F	F	H	443
89	pirimidin-5-ilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	F	F	505
90	trifluormetilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	F	F	495
91	trifluormetilo	CO ₂ Me	H	Cl	F	487
92	clordifluormetilo	CO ₂ Me	H	Cl	F	503
93	trifluormetilo	CO ₂ Me	H	metilo	F	467
94	clordifluormetilo	CO ₂ Me	H	metilo	F	483
95	trifluormetilo	3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	F	F	495

141

Ej	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	ES EM, M+H ⁺
96	trifluorometilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	Cl	F	511
97	clordifluorometilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	Cl	F	527
98	trifluorometilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	metilo	F	491
99	clordifluorometilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	H	metilo	F	507
100	trifluorometilo	CO ₂ Me	H	F	F	471
101	clordifluorometilo	CO ₂ Me	H	F	F	487
102	pirimidin-5-ilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	Cl	F	521
103	trifluorometilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	Cl	F	511
104	pirimidin-5-ilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	metilo	F	501
105	trifluorometilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	H	metilo	F	491
106	trifluorometilo	(metilamin)carbonilo	Cl	H	F	486
107	trifluorometilo	(metoxicarbonil)amino	Cl	H	F	502
108	trifluorometilo	(isopropoxicarbonil)amino	Cl	H	F	530
109	pirimidin-5-ilo	(isopropoxicarbonil)amino	Cl	H	F	540
110	trifluorometilo	(metoxicarbonil)amino	F	H	F	486
111	trifluorometilo	2-metoxi-2-oxoetilo	F	H	F	485
112	trifluorometilo	(metilamin)carbonilo	F	H	F	470
113	trifluorometilo	metoximetilo	Cl	H	F	473
114	trifluorometilo	hidroxí	Cl	Cl	H	479
115	pirimidin-5-ilo	(metoxicarbonil)amino	F	H	F	496
116	pirimidin-5-ilo	(metoxicarbonil)amino	Cl	H	F	512

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 8 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1

Cuadro 8



5

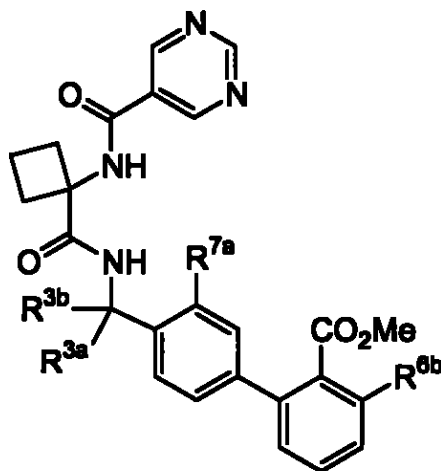
Ejemplo	R ⁵	R ^{6b}	R ^{6c}	ES EM, M+H ⁺
117	trifluormetilo	H	metilo	467
118	cloro(difluor)metilo	H	metilo	483
119	trifluormetilo	Cl	H	487
120	trifluormetilo	metilo	H	467
121	cloro(difluor)metilo	metilo	H	483

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 9, se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, usando el ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amin]ciclobutancarboxílico disponible comercialmente en vez del ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)aminociclopropanocarboxílico

10

44

Cuadro 9



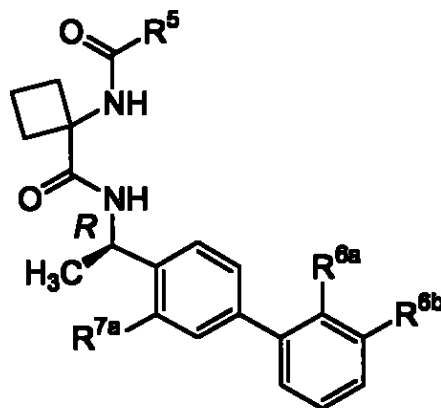
Ejemplo	R3a, R3b	R6b	R7a	ES EM, M+H+
122	Me, Me	F	H	491

5

Los compuestos siguientes, incluidos en el Cuadro 10, se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, usando el ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amin]ciclobutancarboxílico disponible comercialmente en vez del ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico

10

Cuadro 10

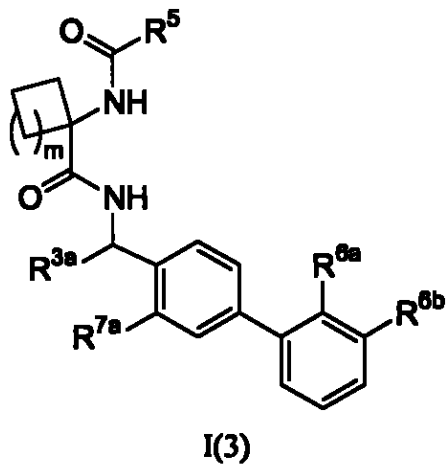


144

Ejemplo	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{7a}	ES EM, M+H ⁺
123	trifluormetilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	F	509
124	clordifluormetilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	F	525
125	pirimidin-5-ilo	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	F	519
126	trifluormetilo	CO ₂ Me	F	F	485
127	clordifluormetilo	CO ₂ Me	F	F	501
128	pirimidin-5-ilo	CO ₂ Me	F	F	495
129	pirimidin-5-ilo	CO ₂ Me	F	H	477
130	pirimidin-5-ilo	2-metil-2H-tetrazol-5-ilo	F	F	519
131	trifluormetilo	CO ₂ Me	Cl	F	501
132	clordifluormetilo	CO ₂ Me	Cl	F	517
133	difluormetilo	CO ₂ Me	Cl	F	483

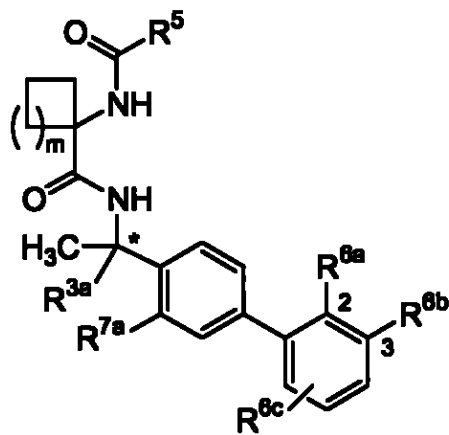
LO QUE SE REIVINDICA ES

1 Un compuesto que presenta la fórmula I(3) y sus sales farmacéuticamente aceptables



donde m es 0 ó 1, R^{6a} es 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, CO₂R^a o C(O)NHOR^a donde R^a es C₁₋₄ alquilo, R^{6b} es hidrógeno, flúor o cloro, R^{3a} es C₁₋₄ alquilo, R⁵ se selecciona a partir de C₁₋₄ alquilo optativamente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridinilo (y su N-óxido) optativamente sustituido con halógeno o trifluormetilo, y R^{7a} es hidrógeno o fluor

2 Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de



m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
R3a es H a menos que se especifique lo contrario						
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CONHOCH3	F	H	H	R
0	CF3	3-CH3-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	Cl	H	F	R
0	CF3	2-CH3-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CN	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	Cl	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	CH2CN	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	H	R
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	S
0	CH2CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	(±)
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	isoxazol-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	S
0	CF3	CO2CH3	F	H	F	S
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	F	H	F	S
0	CH3	CO2CH3	F	H	F	R
0	5-Br-piridin-3-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	5-Br-1-oxidopiridin-3-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	CF3	CO2CH3	H	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	CO2CH3	H	H	F	R
0	CClF2	CO2CH3	F	H	F	R
0	5-(CF3)piridin-3-ilo	CO2CH3	F	H	F	R
0	CClF2	CO2CH3	Cl	H	F	R
0	CHF2	CO2CH3	F	H	F	R

m	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	*
0	CF ₂ CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
0	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CH ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	S
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	(±)
0	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	R
0	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5- ilo	F	H	F	R
0	CH ₂ CN	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	H	R
0	isoxazol-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	(±)
0	CF ₃	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	S
0	CClF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	CHF ₂	2-CH ₃ -tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
0	isoxazol-5-ilo	CONHOCH ₃	F	H	H	R

m	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	*
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
0	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
0	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	§
1	CF ₃	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CClF ₂	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	3-CH ₃ -1,2,4-oxadiazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	F	R
1	pirimidin-5-ilo	CO ₂ CH ₃	F	H	H	R
1	pirimidin-5-ilo	2-CH ₃ -2H-tetrazol-5-ilo	F	H	F	R
1	CF ₃	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CClF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R
1	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	Cl	H	F	R

* estereoconfiguración en el carbono indicado,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

3 Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de
Metil 3-flúor-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciclopropil}
carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato
3-Fluor-N-metoxi-4'-{(1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]ciclopropil}
carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxamida
Metil 3-flúor-4'-{1-metil-1-[(1-[(trifluoracetil)amino]ciclopropil)-carbonil)amino]etil}-
1,1'-bifenil-2-carboxilato
N-[(1R)-1-[3,3'-difluor-2'-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-1-
[(trifluoracetilo)amino]ciclopropancarboxamida
Metil 3-cloro-3'-fluor-4'-{(1R)-1-[(1-[(trifluoracetil)amino]ciclopropil}
carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato, y
N-[(1R)-1-[3,3'-difluor-2'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-1-
[(trifluoracetil)amino]ciclopropancarboxamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

4 El compuesto Metil 3-cloro-3'-flúor-4'-{(1R)-1-[(1-[(trifluoracetil)amino]ciclopropil)carbonil)amino]etil}-1,1'-bifenil-2-carboxilato

5 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables

TRADUCCION OFICIAL No 2004-07-29-364
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1 País Estados Unidos de América
- Este documento publico
- 2 ha sido firmado por Cnsty L Craig
- 3 actuando como Notario Publico de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla del Cnsty L Craig, Notano

Certificado

- 5 en Trenton, New Jersey
- 6 el día 20 de julio de 2004
- 7 por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
- 8 No A203457
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Sello dorado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Yo, **MARGARET M DOUGHERTY**, mediante el presente juro que la fotocopia adjunta de Cesión y Acuerdo de los EE UU , Caso No 21022Y, llamado "DERIVADOS DE N-DIFENIL-AMINOCICLO ALCARBOXAMIDA (CON SUSTITUCION CON METILO)", es una copia fiel, correcta y completa del documento original para el cual tengo responsabilidad de custodia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Anita 246476
cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUL 30 A 11 37

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BCTG/DC

(firma ilegible)

MARGARET M DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Suscrito y juramentado ante mí, este día 2 de julio de 2004

(firma ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No 21022Y

Sello del Notario

CRISTY L CRAIG

Notario Público, Estado de New Jersey

Hay un sello repujado

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

Número de Agenda del Apoderado 21022Y

No Serial EE UU _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Michael R Wood, Neville J Anthony, Mark G Bock, Dong-Mei Feng, Scott D Kuduk, Dai-Shi Su y Jenny Miu-chun Wai

de 2410 Old Dorty Foot Road, Harleysville, PA 19438, 1459 Coventry Drive, Hatfield, PA 19440, 1603 Leon Drive, Hatfield, PA 19440, 173 Gleneagles Court,

Blue Bell, PA 19422, 219 Summerwind Lane, Harleysville, PA 19438, 1424 Ringneck Loop, Dresher, PA 19025, y 208 Tanglewood Way, Harleysville, PA 19438, respectivamente

mediante el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO, Inc., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

**DERIVADOS DE N-DIFENIL-AMINOCICLO ALCARBOXAMIDA (CON
SUSTITUCION CON METILO)**

descrita en una solicitud de Patente de Invención que tiene Número de Agenda del Apoderado 21022Y y en la solicitud(es) No Senal 60/355 062 registrada el 02/08/2002, No Senal 60/410 172 registrada el 09/12/2002, No Senal registrada el (si aplica) y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial según cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dicha solicitud de Patente de Invención, incluyendo cualquier solicitud que se derive de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad de ello

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transfenda están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente

Por el presente autonzamos a nuestro apoderado, Mollie M Yang o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO , Inc , para insertar el No Serial y la Fecha de Registro de dicha solicitud cuando se conozca

Firmado en West Point, PA este día 13 de enero de 2003

(firma ilegible)

Michael R Wood

(firma ilegible)

Neville J Anthony

(firma ilegible)

Mark G Bock

(firma ilegible)

Dong-Mei Feng

(firma ilegible)

Scott D Kuduk

(firma ilegible)

Dai-Shi Su

(firma ilegible)

Jenny Miu-chun Wai

152

Número de Agenda del Apoderado 21022Y

No Seria EE UU _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Commonwealth de Pennsylvania)

Condado de Montgomery)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados Michael R Wood, Neville J Anthony, Mark G Bock, Dong-Mei Feng, Scott D Kuduk, Dai-Shi Su, Jenny Miu-chun Wai

a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 13 de enero de 2003

(firma ilegible)

Brenda Myers Notario Público

Sello Notarial

Brenda Myers, Notario Público

Upper Gwynedd Twp , Condado de Montgomery

Mi Comisión Expira el 11 de abril de 2006

Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

155

Firmado en _____, _____ este día ____ de _____ de _____

)
) ss
Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, el antenormente nombrado _____ a
quien conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el documento anterior y
reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día _____ de
_____ de _____

Notario Público

Traducido segun mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004,
en la ciudad de Bogotá, D C 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

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA

2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
CRISTY L CRAIG

3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5 AT TRENTON, NEW JERSEY

6 THE 20TH DAY OF JULY 2004

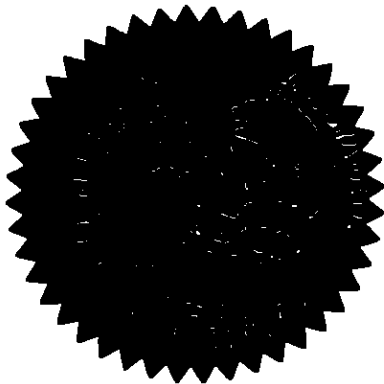
7 BY John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8 NO A203457

9 SEAL/STAMP

10 SIGNATURE

John E McCormac



I, **MARGARET M DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of
U S Assignment and Agreement, Case No 21022Y, entitled "N-BIPHENYL(SUBSTITUTED
METHYL)AMINOCYCLOALKANECARBOXAMIDE DERIVATIVES", is a true, correct, and complete
copy of the original document for which I have custodial responsibility

Margaret M Dougherty
MARGARET M DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 2nd day of July, 2004

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC
CRISTY L CRAIG

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

Foreign Case No 21022Y

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Michael R. Wood, Neville J Anthony Mark G Bock, Dong-Mei Feng, Scott D Kudak, Dai-Shi Su, and Jenny Miu-chun Wai

of 2410 Old Forty Foot Road, Harleysville, PA 19438, 1459 Coventry Drive, Hatfield, PA 19440; 1603 Leon Drive, Hatfield, PA 19440; 173 Glencagles Court, Blue Bell, PA 19422, 219 Summerwind Lane, Harleysville, PA 19438, 1424 Ringneck Loop, Dresher, PA 19025 and 208 Tanglewood Way, Harleysville, PA 19438, respectively

hereby sell assign and transfer to MERCK & CO Inc, a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

N-BIPHENYL(SUBSTITUTED METHYL)AMINOCYCLOALKANECARBOXAMIDE DERIVATIVES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21022Y and in application(s) Serial No. 60/355,062 filed on 02/08/2002 Serial No. 60/410,172 filed on 09/12/2002 Serial No. filed on (If applicable),

all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, resues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominee as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Mollie M. Yang or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO, Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known

Signed at West Point, PA this 13th day of January, 2003

Michael R. Wood

Michael R. Wood

Neville J Anthony

Neville J Anthony

Mark G Bock

Mark G. Bock

Dong-Mei Feng

Dong-Mei Feng

Scott D Kudak

Scott D Kudak

Dai-Shi Su

Dai-Shi Su

Jenny Miu-chun Wai

Jenny Miu-chun Wai

Attorney Docket Number 21022Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Commonwealth of Pennsylvania }
County of Montgomery } SS.

Personally appeared before me the above-named Michael R. Wood, Neville J. Anthony, Mark G. Bock, Dong-Mei Peng, Scott D. Kudak, Dai-Shi Su, Jenny Miu-chun Wai

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 13th day of January, 2003

Notarial Seal
Brenda Myers, Notary Public
Upper Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 11, 2006
Member Pennsylvania Association of Notaries

Brenda Myers
Notary Public

Signed at _____ this _____ day of _____, _____

County of _____ } SS

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____

Notary Public

SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 70
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

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 I []
- ♦ 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

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



2020
Bogotá, D C ,

FOLIO 162

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
MERCK & CO, INC

REFERENCIA	Radicación N°	04-75772
	Solicitud internacional	PCT/US03/3338
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1423
	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 Matena 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,

2008


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202059