



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-34776

54. TÍTULO "COMPUESTOS NOVEDOSOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 235/06 A61K31/4184
A61P25/04

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 13 ABR 2005

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 85634776 80000330 Folios: 144
Fecha (AND): 2005-04-13 17:02:03
Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-05-2005

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua.**

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001604

Fecha: 15/10/03

Publicación Internacional No. WO 2004/035548 A1

Fecha: 29/04/04

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS NOVEDOSOS"

ver folio 150

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 235/06

A61K31/4184; A61P28/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

16/10/02

(31) Número de Solicitud

0203070-8

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 22.135

Fecha: 30/03/05

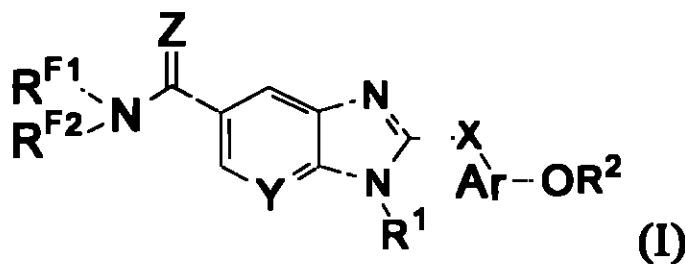
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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 originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 22,135
FECHA : MARZO 30 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05034776 00003693 Folios: 144
Fecha (MM): 2005-04-13 17:02:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 075 FASE INCI 001 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721118	30/03/2005	2,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3 4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** 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 LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

4/

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucía
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

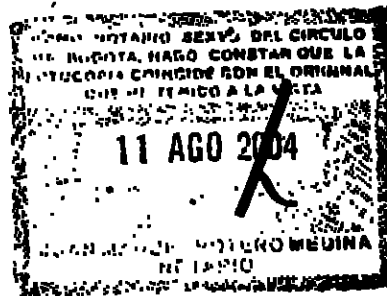
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MARHTA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MIN JUSTICIA

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

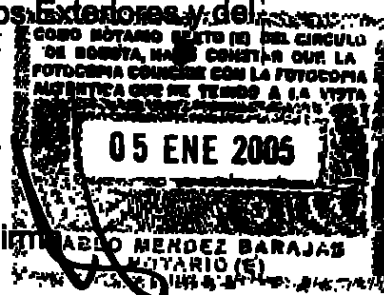
8. No. G479981

9. Timbre/Sello

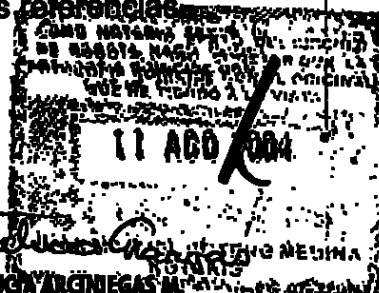
Aparece el Sello de la Oficina

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

10. **FITZGERALD MENDEZ BARAJAS**
NOTARIO (E)
E.M. Fitzgerald



Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



MARTHA LUCÍA ARGÜEZ M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

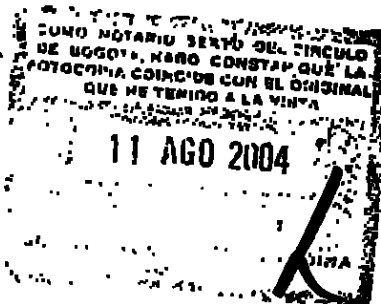
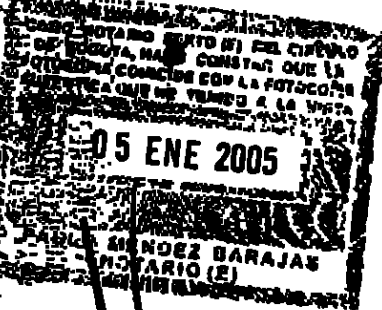
MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

12:06

RECEPCION DE DOCUMENTOS

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

Ministerio de Asuntos Exteriores



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

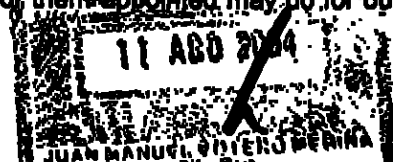
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden, 16

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 for the said end; to file petitions, declarations, requests, recourses and withdrawals, to draw on applications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions, file cancellations, total or partially waive registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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 our representatives and our agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply 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.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
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.

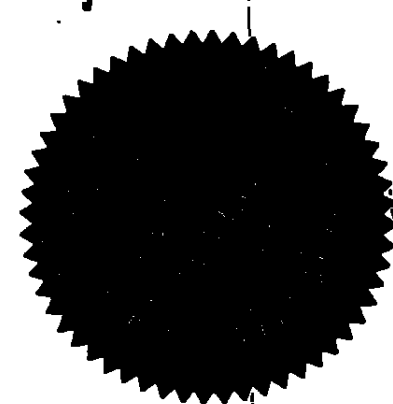
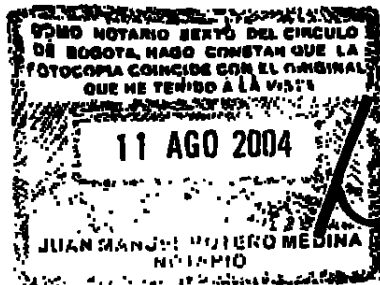
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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.

The undersigned Notary Public has seen the
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913 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.

Handwritten signature
Notary Public
W. W. W.
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Halg Elserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

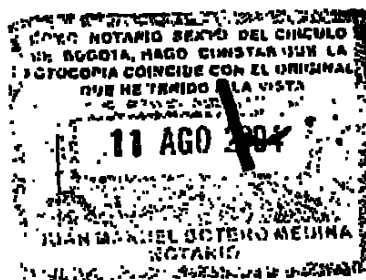
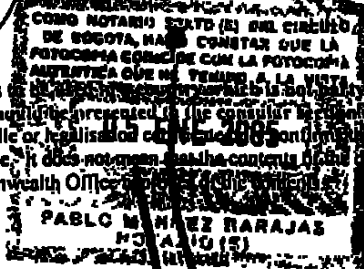
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is presented to the authorities of a country to the Hague Convention of 5 October 1961; it should be considered as genuine. An apostille or legalisation certificate is not required. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office has verified the contents.



*Folios 94 10
Folios
Extra de publicación
Folio 8*



8

Expediente No		05-34 776	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene arte final

16-05-2005

9

No. SOLICITUD INTERNACIONAL : PCT/SE2003/001604 13-10-03
(51) INT. CL.: C07D 235/06
(21) No. SOLICITUD: 05-34776
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 13-04-05 (71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB
(30) PRIORIDAD:
(31) No. DE SOLICITUD: 0203070-8 (72) INVENTOR/ES: PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua.
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16-10-02
(33) PAÍS: SE (74) REPRESENTANTE LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS NOVEDOSOS"

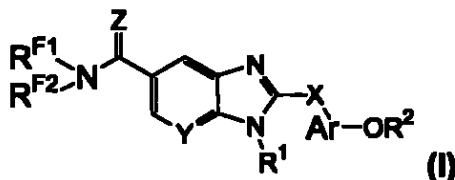
WO 2004/035548

29-04-04

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro;

PATENTE



MODELO DE UTILIDAD



DISEÑO INDUSTRIAL



SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD INTERNACIONAL NO. PCT/SE2003/001604

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

TITULO

"COMPUESTOS NOVEDOSOS" ?

CLASIFICACION C07D 235/06

EXPEDIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD

13-04-05

ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

PRORROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTORES

PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua

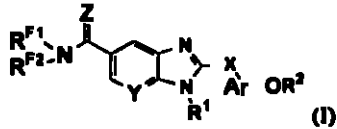
OTROS _____

WO: 2004/03554R

29-04-04

(FORMA P-104)	
EXTRACTO 15-10-03	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001604	
21	05-34776 13-04-2005
22	13-04-05
31	0203070-8
32	16-10-02
33	SE
51	C09D 235/06; A61K 31/4184; A61P 25/04
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua.
71	ASTRAZENECA AB
SODERTALJE, SUECIA	

54	TITULO "COMPUESTOS NOVEDOSOS" ? NO: 2004/035548 29-04-04
----	---



11 10

Título No. **Fecha**

(57) Relvindicación número 1.

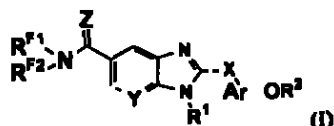
Un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:

~~separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;~~

Ar es un grupo aromático C₄₋₁₂ divalente; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

(FORMA P-104)	
EXTRACTO 1510-03	
Solicitud Internacional No PCT/SE2003/001604	
21	05-34776 13-04-2005
22	13-04-05
31	0203070-8
32	16-10-02
33	SE
51	C09D 235/06; A61K 31/4184; A61P 25/04
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	PAGÉ, Daniel, WALPOLE, Christopher y YANG, Hua.
71	ASTRAZENECA AB SODERTALJE, SUECIA
54	TITULO "COMPUESTOS NOVEDOSOS" ? NO: 2004/035548 29-04-04

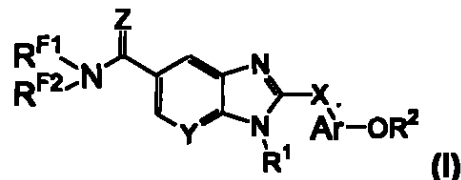


Título No.

Fecha

(57) Reivindicación número 1.

Un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquino C_{2-10} ; alquino C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{OC}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{R}^4\text{NSO}_2$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{CSO}_2\text{N}(\text{R}^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $\text{R}^3\text{R}^4\text{NSO}_2\text{N}(\text{R}^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; y hidroxycarbil C_{1-10} amino;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alqueno C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} sustituido; alquino C_{2-6} ; alquino C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido.

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de -H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y un grupo C_{1-6} divalente que junto con otro grupo C_{1-6} divalente forma una porción de un anillo;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

12 +

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE 2003/01604
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7: C07D 235/06, C07D 235/12, C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 405/14, A61K 31/4184 31/4439, A61P 25/04, 25/16, 35/00 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 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	FR 1481049 A (SERGE LÉCOLIER), 19 de Mayo de 1967 (19.05.1967)	1-18
P,A	WO 02085866 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 de Octubre de 2002 (31.10.2002)	1-18
A	WO 0236590 A1 (AMRAD OPERATIONS PTY LTD), 10 de Mayo de 2002 (10.05.2002)	1-18
A	WO 02060447 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), 8 de Agosto de 2002 (08.08.2002)	1-18
☒ 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 esté 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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 8 de Octubre de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 15/10/2003
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 Johnson, C

13 72

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/01604

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0445781 A1 (STERLING DRUG INC), 11 de Septiembre de 1991 (11.09.1991) —	1-10
A	WO 0046209 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 10 de Agosto de 2002 (10.08.2002) —	1-18
A	WO 9719063 A1 (SANOFI), 29 de Mayo de 1997 (29.05.1997) —	1-18
A	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accesion No. 1973:87, documento No. 78:87, Paglietti G. y sus colaboradores, "Dialquilaminoalquilbenzimidazoles de interés farmacológico" & Studi Sassaresi, Sezione 2: Archivio Bimestrale di Scienze Mediche e Naturali (1971), 49(5-6), 192-203 — ——	1-18

CASILLA II.1

La reivindicación 16 se relaciona con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o mediante terapia o métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal (Regla 39.1(iv)). Sin embargo, se ha ejecutado una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los supuestos efectos de los compuestos o composiciones.

15
14
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/01604**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este 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.: 16
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
VER HOJA EXTRA
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 Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples 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 únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda 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 búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

24/12/2003

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/01604

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO	0046209 A1	10/08/2002	
	AT	214598 T	15/04/2002
	AT	252562 T	15/11/2003
	AU	754771 B	21/11/2002
	AU	758299 B	20/03/2003
	AU	2298900 A	25/08/2000
	AU	3830299 A	06/12/1999
	BG	104963 A	31/07/2001
	BG	105749 A	28/02/2002
	BR	0007895 A	30/10/2001
	BR	9910606 A	02/10/2001
	CA	2333188 A	25/11/1999
	CA	2358885 A	10/08/2000
	CN	1346349 T	24/04/2002
	CZ	20012697 A	17/10/2001
	DE	60006070 D	00/00/0000
	DE	69901062 D,T	31/10/2002
	DK	1077687 T	17/06/2002
	EE	200100399 A	15/10/2002
	EP	1077687 A,B	28/02/2001
	SE	1077687 T3	
	EP	1150961 A,B	07/11/2001
	FR	2789078 A,B	04/08/2000
	FR	2789079 A,B	04/08/2000
	HK	1033271 A	00/00/0000
	HR	20010564 A	31/08/2002
	HU	0102027 A	28/03/2002
	HU	0201278 A	28/12/2002
	IL	139774 D	00/00/0000
	IL	144198 D	00/00/0000
	JP	2002515423 T	28/05/2002
	JP	2002536366 T	29/10/2002
	NO	20005838 A	10/01/2001
	NO	20013736 A	28/09/2001
	NZ	508392 A	27/09/2002
	NZ	512886 A	25/10/2002
	PL	344314 A	22/10/2001
	PL	350030 A	21/10/2002
	SK	10872001 A	03/12/2001
	TR	200102054 T	00/00/0000
	US	6432984 B	13/08/2002
	US	6645985 B	11/11/2003
	US	2002188007 A	12/12/2002
	ZA	200105739 A	24/01/2002

12/16 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/01604

24/12/2003

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación			Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
FR	1481049	A	19/05/1967	NONE			
WO	02085866	A1	31/10/2002	AU	7477201 A		14/01/2002
				CA	2414995 A		10/01/2002
				EP	1307481 A		07/05/2003
WO	0236590	A1	10/05/2002	AU	1366802 A		15/05/2002
				AU	PR118000 D		00/00/0000
				CA	2427394 A		10/05/2002
				EP	1339710 A		03/09/2003
WO	02060447	A1	08/08/2002	CA	2436133 A		08/08/2002
				EP	1363632 A		26/11/2003
EP	0445781	A1	11/09/1991	SE	0445781 T3		
				AT	133663 T		15/02/1996
				AU	643757 B		25/11/1993
				AU	7266991 A		12/09/1991
				CA	2036307 A,C		09/09/1991
				DE	69116705 D,T		26/09/1996
				DK	445781 T		19/02/1996
				ES	2082872 T		01/04/1996
				FI	95369 B,C		13/10/1995
				FI	911131 A		09/09/1991
				GR	3019058 T		31/05/1996
				HU	56492 A		30/09/1991
				HU	215125 B		28/09/1998
				IE	72953 B		07/05/1997
				IE	910700 A		11/09/1991
				IL	97426 A		31/03/1996
				JP	3157179 B		16/04/2001
				JP	4235164 A		24/08/1992
				KR	183396 B		01/05/1999
				MX	24839 A		01/10/1993
				MX	174433 B		16/05/1994
				NO	179612 B,C		05/08/1996
				NO	910868 A		09/09/1991
				NZ	237309 A		25/02/1993
				PH	27022 A		01/02/1993
				PT	96938 A,B		31/10/1991
				RU	2073670 C		20/02/1997
				US	5013837 A		07/05/1991

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/01604

24/12/2003

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9719063 A1 29/05/1997	AT 203015 T 15/07/2001		
	AU 7698596 A 11/06/1997		
	BR 9611618 A 30/03/1999		
	CA 2238430 A 29/05/1997		
	DE 69613860 D,T 04/04/2002		
	DK 876350 T 05/11/2001		
	EP 0876350 A,B 11/11/1998		
	SE 0876350 T3		
	ES 2161382 T 01/12/2001		
	FR 2741621 A,B 30/05/1997		
	GR 3036830 T 31/01/2002		
	JP 2000500479 T 18/01/2000		
	NO 310508 B 16/07/2001		
	NO 982330 A 22/05/1998		
	PT 876350 T 28/12/2001		
	US 6028084 A 22/02/2000		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001604

19

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 235/06, C07D 235/12, C07D 401/06, C07D 401/14, C07D 403/06,
C07D 405/06, C07D 405/14, A61K 31/4184 31/4439, A61P 25/04, 25/16, 25/00
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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 1481049 A (SERGE LÉCOLIER), 19 May 1967 (19.05.1967)	1-18
P, A	WO 02085866 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 October 2002 (31.10.2002)	1-18
A	WO 0236590 A1 (AMRAD OPERATIONS PTY LTD), 10 May 2002 (10.05.2002)	1-18
A	WO 02060447 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), 8 August 2002 (08.08.2002)	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier application or patent 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2004

Date of mailing of the international search report

27-01-2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 665 02 86

Authorized officer

EVA JOHANSSON/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2003/001604

29
20

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0445781 A1 (STERLING DRUG INC), 11 Sept 1991 (11.09.1991)	1-18
A	WO 0046209 A1 (SANDFI-SYNTHELABO), 10 August 2002 (10.08.2002)	1-18
A	WO 9719063 A1 (SANDFI), 29 May 1997 (29.05.1997)	1-18
A	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1973:87, document no. 78:87, Paglietti G. et al, "Dialkylaminoalkylbenzimidazoles of pharmacological interest", & Studi Saresesi, Sezione 2: Archivio Bimestrale di Scienze Mediche e Naturali (1971), 49(5-6), 192-203	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT SE2003/01604

Box II.1

Claim 16 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practiced on the human or animal body (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT SE2003/01604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 1-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra sheet
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

24/12/2003

International application No.

PCT/SE 2003/001604

23

FR	1481049	A	19/05/1967	NONE		
WO	02085866	A1	31/10/2002	AU	7477201 A	14/01/2002
				CA	2414995 A	10/01/2002
				EP	1307481 A	07/05/2003
WO	0236590	A1	10/05/2002	AU	1366802 A	15/05/2002
				AU	PR118000 D	00/00/0000
				CA	2427394 A	10/05/2002
				EP	1339710 A	03/09/2003
WO	02060447	A1	08/08/2002	CA	2436133 A	08/08/2002
				EP	1363632 A	26/11/2003
EP	0445781	A1	11/09/1991	SE	0445781 T3	
				AT	133663 T	15/02/1996
				AU	643757 B	25/11/1993
				AU	7266991 A	12/09/1991
				CA	2036307 A,C	09/09/1991
				DE	69116705 D,T	26/09/1996
				DK	445781 T	19/02/1996
				ES	2082872 T	01/04/1996
				FI	95369 B,C	13/10/1995
				FI	911131 A	09/09/1991
				GR	3019058 T	31/05/1996
				HU	56492 A	30/09/1991
				HU	215125 B	28/09/1998
				IE	72953 B	07/05/1997
				IE	910700 A	11/09/1991
				IL	97426 A	31/03/1996
				JP	3157179 B	16/04/2001
				JP	4235164 A	24/08/1992
				KR	183396 B	01/05/1999
				MX	24839 A	01/10/1993
				MX	174433 B	16/05/1994
				NO	179612 B,C	05/08/1996
				NO	910868 A	09/09/1991
				NZ	237309 A	25/02/1993
				PH	27022 A	01/02/1993
				PT	96938 A,B	31/10/1991
				RU	2073670 C	20/02/1997
				US	5013837 A	07/05/1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/12/2003

International application No.

PCT/SE 2003/001604

28

WO	0046209	A1	10/08/2002	AT	214598	T	15/04/2002
				AT	252562	T	15/11/2003
				AU	754771	B	21/11/2002
				AU	758299	B	20/03/2003
				AU	2298900	A	25/08/2000
				AU	3830299	A	06/12/1999
				BG	104963	A	31/07/2001
				BG	105749	A	28/02/2002
				BR	0007895	A	30/10/2001
				BR	9910606	A	02/10/2001
				CA	2333188	A	25/11/1999
				CA	2358885	A	10/08/2000
				CN	1346349	T	24/04/2002
				CZ	20012697	A	17/10/2001
				DE	60006070	D	00/00/0000
				DE	69901062	D,T	31/10/2002
				DK	1077687	T	17/06/2002
				EE	200100399	A	15/10/2002
				EP	1077687	A,B	28/02/2001
				SE	1077687	T3	
				EP	1150961	A,B	07/11/2001
				FR	2789078	A,B	04/08/2000
				FR	2789079	A,B	04/08/2000
				HK	1033271	A	00/00/0000
				HR	20010564	A	31/08/2002
				HU	0102027	A	28/03/2002
				HU	0201278	A	28/12/2002
				IL	139774	D	00/00/0000
				IL	144198	D	00/00/0000
				JP	2002515423	T	28/05/2002
				JP	2002536366	T	29/10/2002
				NO	20005838	A	10/01/2001
				NO	20013736	A	28/09/2001
				NZ	508392	A	27/09/2002
				NZ	512886	A	25/10/2002
				PL	344314	A	22/10/2001
				PL	350030	A	21/10/2002
				SK	10872001	A	03/12/2001
				TR	200102054	T	00/00/0000
				US	6432984	B	13/08/2002
				US	6645985	B	11/11/2003
				US	2002188007	A	12/12/2002
				ZA	200105739	A	24/01/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/12/2003

International application No.

PCT/SE 2003/001604

25

NO	9719063	A1	29/05/1997	AT	203015	T	15/07/2001
				AU	7698596	A	11/06/1997
				BR	9611618	A	30/03/1999
				CA	2238430	A	29/05/1997
				DE	69613860	D,T	04/04/2002
				DK	876350	T	05/11/2001
				EP	0876350	A,B	11/11/1998
				SE	0876350	T3	
				ES	2161382	T	01/12/2001
				FR	2741621	A,B	30/05/1997
				GR	3036830	T	31/01/2002
				JP	2000500479	T	18/01/2000
				NO	310508	B	16/07/2001
				NO	982330	A	22/05/1998
				PT	876350	T	28/12/2001
				US	6028084	A	22/02/2000



(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 235/06,
235/12, 401/06, 401/14, 403/06, 405/06, 405/14, A61K
31/4184, 31/4439, A61P 25/04, 25/16, 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001604

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de Octubre de 2003
(15.10.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0203070-8 16 de Octubre de 2002 (16.10.2002) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): PAGÉ, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua. [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
Astrazeneca AB, S-151 85 Sodertälje (SE).

(81) Estados Designados (*nacional*): 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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

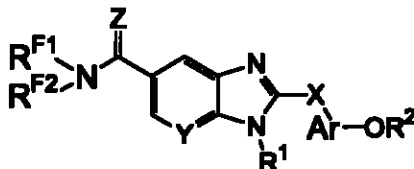
(84) Estados Designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF,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

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPUESTOS NOVEDOSOS



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en donde R^{F1}, R^{F2}, Z, R¹, R², Ar, X y Y son como se definieron en la descripción, así como las sales y las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, fueron preparadas. Estos compuestos son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/035548 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 235/06,
235/12, 401/06, 401/14, 403/06, 405/06, 405/14, A61K
31/4184, 31/4439, A61P 25/04, 25/16, 35/00

AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(21) International Application Number:
PCT/SE2003/001604

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 15 October 2003 (15.10.2003)

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GH,
GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, 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:
0203070-8 16 October 2002 (16.10.2002) SE

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Bourasian 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, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

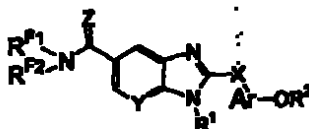
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): PAGÉ, Daniel
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca
R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA];

Published:

— with international search report

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: NOVEL COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein R¹, R², Z, R¹, R², Ar, X and Y are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds were prepared. These compounds are useful in therapy, in particular in the management of pain.

WO 2004/035548 A1

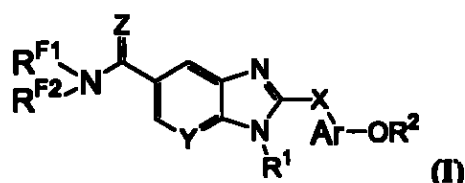
28

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

79
29

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquenilo C_{2-10} ; alquenilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquinilo C_{2-10} ; alquinilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; y hidroxycarbilo C_{1-10} amino;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alquenilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido; alquinilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido.

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y un grupo C_{1-6} divalente que junto con otro grupo C_{1-6} divalente forma una porción de un anillo;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente; y

Y es seleccionado de $-CH=$ y $-N=$;

2. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-CHO$, $-C(=O)-R'$ y $-OR'$, en donde R' es un alquilo C_{1-3} .
3. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente seleccionados de $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CHFCH_2F$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, y $-CH_2CH_2OCH_3$;
4. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos C_{1-6} que comprenden al menos 30% de flúor en peso y Z es O=.
5. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquino C_{2-10} ; alquino C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterociclil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;

aril sustituido-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterociclil sustituido-alquiloC₁₋₆; heterociclil sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; y hidroxycarbilC₁₋₁₀amino;

R² es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido por al menos un flúor, alqueniloC₂₋₆; alqueniloC₂₋₆ sustituido por al menos un flúor, alquiniloC₂₋₆; alquiniloC₂₋₆ sustituido por al menos un flúor; cicloalquiloC₃₋₆; cicloalquiloC₃₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroariloC₅₋₆, y heteroariloC₅₋₆ sustituido;

R³, R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupo C₁₋₆ divalente que junto con otro grupo C₁₋₆ divalente forma una porción de un anillo; y

X es seleccionado de -NR⁶, -C(=O)-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, y -S(O)_n-, en donde n es 0, 1 o 2, en donde R⁶ y R⁷ son independientemente alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alcoxiC₁₋₆, -OH o -H.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde:

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆; aril-alquiloC₁₋₆; aril-alquiloC₁₋₆ con el arilo sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; R⁸R⁹NalquiloC₁₋₆; R⁸O-alquiloC₁₋₆; cicloalquil-alquiloC₁₋₆; heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆; heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆ con el heterocicloalquilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; alquilC₁₋₆arilo; alquilC₁₋₆-C(=O)-; ariloC₆₋₆-C(=O)-; heteroarilC₄₋₆-C(=O)-; heteroaril-alquiloC₁₋₆; heteroaril-alquiloC₁₋₆ con el heteroarilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; y R^NalquiloC₁₋₆;

R² es seleccionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, cicloalquiloC₃₋₆, -CH₂CF₃, -CHF₂, -CF₃ y arilo;

R^N es un piridilo oxidado en donde el átomo de nitrógeno del anillo piridilo está en un estado oxidado (N⁺-O⁻);

Ar es seleccionado de un arileno; un heteroarileno; un arileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; y un heteroarileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; y

R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de -H y alquiloC₁₋₆.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde el arileno es *para*-arileno; y el heteroarileno es seleccionado del grupo de *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros y *meta*-heteroarileno de anillo de cinco miembros.

8. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde

R¹ es seleccionado de etilo, propilo, alilo, isopentilo, bencilo, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetil, 3-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, N-metil-3-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, 3-piperidilmetilo, 4-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, N-metil-3-piperidilmetilo, N-metil-4-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 3-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidropiranilmetilo, 3-tetrahidropiranilmetilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)metil, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metil, (5-(acetoximetil)-2-furanil)metilo, (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

R² es seleccionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;

R^{F1} y R^{F2} son -CH₂CF₃ y Z es =O;

Ar es seleccionado de un *para*-arileno; un *para*-arileno sustituido con alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros; y un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros sustituido con un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆.

9. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde

R^{F1} y R^{F2} son $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y Z es O=;

R^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Ar es seleccionado de *para*-fenileno y *para*-piridileno; y

X es seleccionado de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado de:

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(3-metilbutil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclopropilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-tetrahidro-2-furanil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*S*)-tetrahidro-2-furanil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-2-piperidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-(3-metilbutil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-piperidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-piperidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-2-(4-etoxibencil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclopentilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-furilmetil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-tienilmetil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-isopropoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-
1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(4-metilmorfolin-3-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

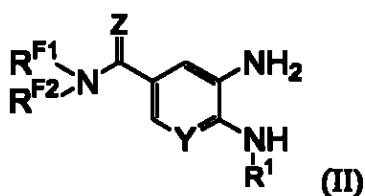
2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-[(4-metilmorfolin-3-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-
trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-
1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-isopropoxibencil)-1-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-
trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

Y sales farmacéuticamente aceptables de este.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento.
12. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.
14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, rechazo de trasplante o enfermedad de Alzheimer.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
17. Un método para producir un compuesto, que comprende el paso de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (II) con $R^2OArXCOA$:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀; alquiloC₁₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueniloC₂₋₁₀; alqueniloC₂₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquiniloC₂₋₁₀; alquiniloC₂₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R³R⁴N-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NC(=O)-alquiloC₁₋₆; R³O-alquiloC₁₋₆; R³OC(=O)-alquiloC₁₋₆; R³C(=O)-alquiloC₁₋₆; R³C(=O)NR³-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NSO₂-alquiloC₁₋₆; R³CSO₂N(R⁴)-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NC(=O)N(R⁵)-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NSO₂N(R⁵)-alquiloC₁₋₆; aril-alquiloC₁₋₆; aril-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterociclil-alquiloC₁₋₆; heterociclil-C(=O)-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterociclil sustituido-alquiloC₁₋₆; heterociclil sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; y hidroxycarbilC₁₋₁₀amino;

R² es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido; alqueniloC₂₋₆; alqueniloC₂₋₆ sustituido; alquiniloC₂₋₆; alquiniloC₂₋₆ sustituido; cicloalquiloC₃₋₆; cicloalquiloC₃₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroariloC₅₋₆, y heteroariloC₅₋₆ sustituido.

R³, R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupo C₁₋₆ divalente que junto con otro grupo C₁₋₆ divalente forma una porción de un anillo;

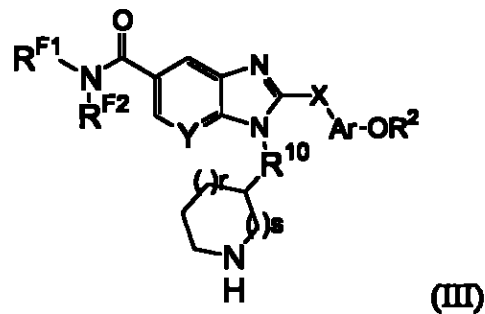
X es un grupo C₁₋₁₀ divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

A es seleccionado de -OH, -Cl, -Br, y -I;

Ar es un grupo aromático C₄₋₁₂ divalente; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

18. Un método de producción de un compuesto que comprende el paso de la reacción de un compuesto representado por la formula (III) con formaldehído:



en donde

r y s son seleccionados de 0, 1 y 2;

R^{10} es seleccionado de alquilenos C_{1-6} ; -O-, y -NR¹¹-, en donde R^{11} es un alquilo C_{1-6} ;

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

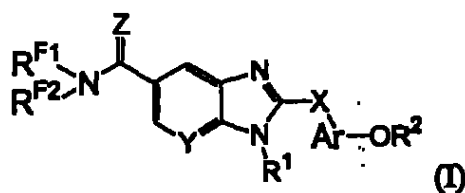
Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alqueno C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} sustituido; alquino C_{2-6} ; alquino C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein

- 5 R^{F1} and R^{F2} are independently electron-withdrawing groups;
 Z is selected from $O=$ and $S=$;
 R^1 is selected from C_{1-10} alkyl; C_{1-10} alkyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkenyl; C_{2-10} alkenyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkynyl; C_{2-10} alkynyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; R^3R^4N-
 C_{1-6} alkyl; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; R^3O-C_{1-6} alkyl; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3C(=O)-$
 C_{1-6} alkyl; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ alkyl; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ alkyl;
 $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; aryl- C_{1-6} alkyl; aryl- $C(=O)-$
 C_{1-6} alkyl; heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; substituted aryl-
 C_{1-6} alkyl; substituted aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; substituted heterocyclyl- C_{1-6} alkyl;
 C_{1-6} alkyl; substituted heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; and C_{1-10} hydrocarbylamino;
 R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, substituted C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, substituted C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, substituted C_{3-6} cycloalkyl, aryl, substituted aryl, and C_{3-6} heteroaryl, and substituted
 C_{3-6} heteroaryl;
 R^3 , R^4 and R^5 are independently selected from $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent C_{1-6} group forms a portion of a ring;
 X is a C_{1-10} divalent group that separates groups connected thereto by one or
two atoms;
 Ar is a C_{4-12} divalent aromatic group; and
 Y is selected from $-CH=$ and $-N=$.

2. The compound as claimed in claim 1, wherein

20

R^{F1} and R^{F2} are independently C_{1-6} alkyl substituted by one or more groups selected from -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)-R' and -OR', wherein R' is a C_{1-3} alkyl.

5 3. The compound as claimed in claim 1, wherein

R^{F1} and R^{F2} are independently selected from -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CHFCHF₃, -CHFCHF₂, -CHFCH₂F, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CH₂F, -CF₂CHF₂, -CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CBr₃, -CH₂CHBr₂, -CH₂NO₂, -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, and -CH₂CH₂OCH₃.

10

4. The compound as claimed in claim 1, wherein R^{F1} and R^{F2} are independently C_{1-6} groups that comprise at least 30% fluorine by weight and Z is O=.

5. The compound as claimed in claim 1, wherein R^1 is selected from C_{1-10} alkyl;

15 C_{1-10} alkyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkenyl; C_{2-10} alkenyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkynyl; C_{2-10} alkynyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; $R^3R^4N-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; R^3O-C_{1-6} alkyl; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2-$
20 C_{1-6} alkyl; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; aryl- C_{1-6} alkyl; aryl-C(=O)- C_{1-6} alkyl; heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; heterocyclyl-C(=O)- C_{1-6} alkyl; substituted aryl- C_{1-6} alkyl; substituted aryl-C(=O)- C_{1-6} alkyl; substituted heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; substituted heterocyclyl-C(=O)- C_{1-6} alkyl; and C_{1-10} hydrocarbylamino;

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted by at least one fluorine, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkenyl substituted by at least one fluorine, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkynyl substituted by at least one fluorine, C_{3-6} cycloalkyl, substituted C_{3-6} cycloalkyl, aryl, substituted aryl, and C_{3-6} heteroaryl, and substituted C_{3-6} heteroaryl;

30 R^3 , R^4 and R^5 are independently selected from -H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent C_{1-6} group forms a portion of a ring; and

21

X is selected from $-NR^6$ -, $-C(=O)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$, and $-S(O)_n-$, wherein n is 0, 1 or 2, wherein R^6 and R^7 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, $-OH$, or $-H$.

- 5 6. A compound according to Claim 1, wherein:

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; aryl- C_{1-6} alkyl; aryl- C_{1-6} alkyl with the aryl substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkyl, acetoxymethyl, nitro and halogen; $R^8R^9NC_{1-6}$ alkyl; R^8OC_{1-6} alkyl; cycloalkyl-
10 C_{1-6} alkyl; heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl; heterocycloalkyl- C_{1-6} alkyl with the heterocycloalkyl thereof substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkyl, acetoxymethyl, nitro and halogen; C_{1-6} alkylaryl; C_{1-6} alkyl- $C(=O)-$; C_{6-8} aryl- $C(=O)-$; C_{4-8} heteroaryl- $C(=O)-$; heteroaryl- C_{1-6} alkyl; heteroaryl- C_{1-6} alkyl with the heteroaryl thereof substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkyl, acetoxymethyl, nitro
15 and halogen; and $R^N C_{1-6}$ alkyl;

R^2 is selected from $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, C_{3-6} cycloalkyl, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ and aryl;

R^N is an oxidized pyridyl wherein the nitrogen atom on the pyridyl ring is in an oxidized state (N^+-O^-);

20 Ar is selected from an arylene; an heteroarylene; an arylene substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy and C_{1-6} alkoxy; and an heteroarylene substituted by at least one group selected from C_{1-6} alkyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy and C_{1-6} alkoxy; and

25 R^8 and R^9 are independently selected from $-H$ and C_{1-6} alkyl.

7. The compound according to claim 6,

wherein the arylene is *para*-arylene; and the heteroarylene is selected from six-membered ring *para*-heteroarylene and five-membered ring *meta*-heteroarylene.

30

8. A compound according to Claim 1, wherein:

42

R¹ is selected from ethyl, propyl, allyl, isopentyl, benzyl, dimethylaminoethyl, 4-pyridylmethyl, 2-pyridylmethyl, 1-pyrrolylethyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-pyrrolidylmethyl, 3-pyrrolidylmethyl, N-methyl-2-pyrrolidylmethyl, N-methyl-3-pyrrolidylmethyl, 2-piperidylmethyl, 3-piperidylmethyl, 4-piperidylmethyl, N-methyl-2-piperidylmethyl, N-methyl-3-piperidylmethyl, N-methyl-4-piperidylmethyl, 3-thienylmethyl, 2-tetrahydrofuranylmethyl, 3-tetrahydrofuranylmethyl, 2-tetrahydropyranylmethyl, 3-tetrahydropyranylmethyl, 4-tetrahydropyranylmethyl, (2-nitrothiophene-5-yl)methyl, (1-methyl-1H-imidazole-2-yl)methyl, (5-(acetoxymethyl)-2-furanylmethyl, (2,3-dihydro-1H-isoindeole-1-yl)methyl, and 5-(2-methylthiazolyl);

R² is selected from -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, CF₃, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl;

R^{F1} and R^{F2} are -CH₂CF₃ and Z is O=;

Ar is selected from a *para*-arylene; a *para*-arylene substituted with C₁₋₆alkyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy and C₁₋₆alkoxy; a six-membered ring *para*-heteroarylene; and a six-membered ring *para*-heteroarylene substituted with a group selected from C₁₋₆alkyl, halogen, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy and C₁₋₆alkoxy.

9. A compound according to Claim 1, wherein:

R^{F1} and R^{F2} are -CH₂CF₃, and Z is O=;

R² is -CH₂CH₃;

Ar is selected from *para*-phenylene and *para*-pyridylene; and

X is selected from -CH₂- and -CH(CH₃)-

10. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:

2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide;

1-(Cyclopropylmethyl)-2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide;

- 1-(Cyclohexylmethyl)-2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-(2-furanylmethyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 5 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(2*S*)-2-pyrrolidinylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(2*R*)-2-pyrrolidinylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 10 2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-1-(4-pyridinylmethyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[1-(4-Ethoxyphenyl)ethyl]-1-(4-pyridinylmethyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 15 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(2*R*)-tetrahydro-2-furanyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(2*S*)-tetrahydro-2-furanyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 20 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[(2*R*)-2-piperidinylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(5-Ethoxy-2-pyridyl)methyl]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 25 2-[(5-Ethoxy-2-pyridinyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

24

- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[[*(2R)*-1-methyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-1-[[*(2R)*-1-methyl-2-piperidinyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 5 2-[(5-Ethoxy-2-pyridinyl)methyl]-1-[(*2R*)-2-pyrrolidinylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[1-(4-Ethoxyphenyl)ethyl]-1-[(*2R*)-2-pyrrolidinylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 10 2-[(5-Ethoxy-2-pyridinyl)methyl]-1-[[*(2R)*-1-methyl-2-piperidinyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(5-Ethoxy-2-pyridinyl)methyl]-1-[[*(2R)*-1-methyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 1-(Cyclobutylmethyl)-2-(4-ethoxybenzyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 15 1-(Cyclobutylmethyl)-2-[(5-ethoxypyridin-2-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 1-(Cyclopentylmethyl)-2-[(5-ethoxypyridin-2-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-(4-Ethoxybenzyl)-1-[(*2S*)-piperidin-2-ylmethyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(5-Ethoxypyridin-2-yl)methyl]-1-(3-furylmethyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 2-[(5-Ethoxypyridin-2-yl)methyl]-1-(3-thienylmethyl)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;
- 25 1-(Cyclohexylmethyl)-2-[(5-ethoxypyridin-2-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

45

1-(Cyclohexylmethyl)-2-[(5-isopropoxypyridin-2-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

2-(4-Ethoxybenzyl)-1-[(4-methylmorpholin-3-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

5 2-[(5-Ethoxypyridin-2-yl)methyl]-1-[(4-methylmorpholin-3-yl)methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

2-(4-Ethoxybenzyl)-1-[[*(2S)*-1-methylpiperidin-2-yl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

10 2-(4-Isopropoxybenzyl)-1-[[*(2R)*-1-methylpiperidin-2-yl]methyl]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A compound according to any one of above claims for use as a medicament.

12. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the
15 manufacture of a medicament for the therapy of pain.

13. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment of cancers.

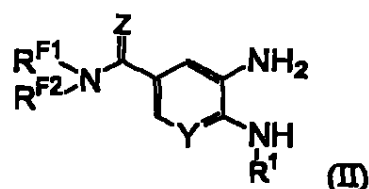
20 14. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment of multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea, transplant rejection or Alzheimer's disease.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one
25 of claims 1-10 and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method for the therapy of pain in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-10.

26

17. A method of producing a compound comprising the step of reacting a compound represented by formula (II) with $R^2OArXCOA$:

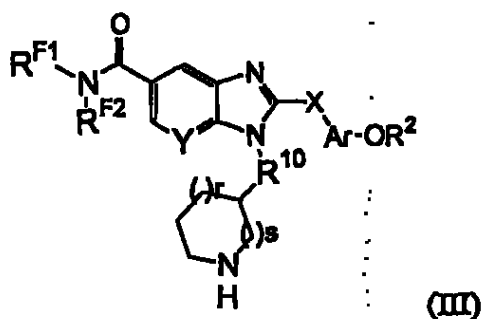


wherein

- 5 R^{F1} and R^{F2} are independently electron-withdrawing groups;
 Z is selected from $O=$ and $S=$;
 R^1 is selected from C_{1-10} alkyl; C_{1-10} alkyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkenyl; C_{2-10} alkenyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; C_{2-10} alkynyl; C_{2-10} alkynyl substituted by at least one of halogen, cyano, acetoxymethyl and nitro; R^3R^4N - C_{1-6} alkyl; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; R^3O-C_{1-6} alkyl; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ alkyl; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ alkyl; aryl- C_{1-6} alkyl; aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; substituted aryl- C_{1-6} alkyl; substituted aryl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; substituted heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; substituted heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-6}$ alkyl; and C_{1-10} hydrocarbylamino;
- 10 R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, substituted C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, substituted C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, substituted C_{3-6} cycloalkyl, aryl, substituted aryl, and C_{3-6} heteroaryl, and substituted C_{3-6} heteroaryl;
- 15 R^3 , R^4 and R^5 are independently selected from $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent C_{1-6} group forms a portion of a ring;
- 20 X is a C_{1-10} divalent group that separates groups connected thereto by one or two atoms;
- 25 A is selected from $-OH$, $-Cl$, $-Br$, and $-I$;
 Ar is a C_{4-12} divalent aromatic group; and
 Y is selected from $-CH=$ and $-N=$.

27

18. A method of producing a compound comprising the step of reacting a compound represented by formula (III) with formaldehyde:



wherein

5 r and s are selected from 0, 1 and 2;

R^{10} is selected from C_{1-6} alkylene, $-O-$, and $-NR^{11}-$, wherein R^{11} is a C_{1-6} alkyl;

R^{F1} and R^{F2} are independently electron-withdrawing groups;

X is a C_{1-10} divalent group that separates groups connected thereto by one or two atoms;

10 Ar is a C_{4-12} divalent aromatic group;

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, substituted C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, substituted C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, substituted C_{3-6} cycloalkyl, aryl, substituted aryl, and C_{3-6} heteroaryl, and substituted C_{3-6} heteroaryl; and

15 Y is selected from $-CH=$ and $-N=$.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

28

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100831-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 03/01604	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, C07D235/06		
Solicitante ASTRAZENECA AB		
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 07.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.08.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Bérillon, L Teléfono No. +49 89 2399-7078	

49

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 "presenta originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-70 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-18 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:

30

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. 16
porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 16 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
- ☐ 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 1-18 No : Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-18 No : Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-15, 17, 18 No : Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

51

Re ítem III

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

1 Técnica Previa

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO02085866**
- D2: FR1481049**
- D3: WO0236590**
- D4: WO02060447**
- D5: EP0445781**
- D6: WO0046209**
- D7: WO9719063**
- D8: BASE DE DATOS CAPLUS No. Acceso: 1973:87**

El documento de prioridad relacionado con la presente solicitud no estaba disponible al momento de establecer este Reporte de Examen Preliminar. Por lo tanto, se basa en la suposición que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad desde la fecha de registro del documento de prioridad. Si después resulta que esto no es correcto, el documento P D1 citado en el reporte de búsqueda internaciones se volvería relevante para evaluar si las reivindicaciones satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(1) PCT.

2 Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Los presentes compuestos son novedosos sobre D2-D8 en vista de su anillo bencimidazol (respectivamente el anillo imidazo[4,5-b]piridin cuando Y es N) sustituido en la posición 5 con una mitad $R^{F1}R^{F2}NC(Z)$ (ver solicitud presente, reivindicación 1).

3 Nivel Inventivo (Artículo 33(3)PCT)

El problema técnico que subyace en la presente solicitud está relacionado con la provisión de ligandos de receptores canabinoides adicionales (receptores CB) que tienen una selectividad para CB1 sobre CB2. Dicho problema técnico parece haber sido resuelto como se muestra en la tabla 1, en las páginas 26-32.

La técnica previa más cercana está representada por D3 y D4 que revelan igualmente ligandos del receptor canabinoide. Los compuestos de D3 y D4 difieren, sin embargo, significativamente de los compuestos presentes principalmente en que pierden el anillo bencimidazol (respectivamente el anillo imidazo[4,5-b]piridin cuando Y es N) teniendo en su lugar un anillo indol. Además, los compuestos revelados en D3 y D4 no muestran una selectividad de CB1. Los documentos D2 y D8 revelan derivados de bencimidazol que son estructuralmente cercanos a los presentes compuestos, pero no su uso como ligando de receptores CB. En consecuencia, el experto informado de dicha técnica previa, no habría considerado los presentes compuestos como soluciones del problema técnico mencionado anteriormente. Se reconoce el nivel inventivo para la presente solicitud.

4 Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 16 acerca de la pregunta si es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

Applicant's or agent's file reference 100831-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/SE 03/01804	International filing date (day/month/year) 15.10.2003	Priority date (day/month/year) 16.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D235/08		
Applicant ASTRAZENECA AB 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 68.2(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 07.05.2004	Date of completion of this report 03.08.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2369-7078 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE 03/01604**

1. 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

1-70 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE 03/01604**

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. 16

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ 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	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15, 17, 18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE 03/01604

56

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

Claim 16 relates 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 with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO02085866
D2: FR1481049
D3: WO0238590
D4: WO02060447
D5: EP0445781
D6: WO0046209
D7: WO9719063
D8: DATABASE CAPLUS Accession no. 1973:87

The priority document pertaining to the present application was not available at the time of establishing this international preliminary examination report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the P-document D1 cited in the international search report could become relevant to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds are novel over D2-D8 in view of their benzimidazole ring (respectively imidazo[4,5-b]pyridine ring when Y is N) substituted in position 5 with

5X

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE 03/01604

a $R^1R^2NC(Z)$ - moiety (see present application, claim 1).

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The technical problem underlying the present application is regarded as the provision of further cannabinoid receptors (CB receptors) ligands having a selectivity for CB1 over CB2. Said technical problem appears to have been solved as shown in table 1 on pages 26-32.

The closest prior art is represented by D3 and D4 which equally disclose cannabinoid receptor ligands. The compounds of D3 and D4 differ however significantly from the present compounds mainly in that they miss the benzimidazole ring (respectively the imidazo[4,5-b]pyridine ring when Y is N) having instead an indole ring. In addition the compounds disclosed in D3 and D4 do not display a CB1 selectivity. Documents D2 and D8 do disclose benzimidazole derivatives which are structurally close from the present compounds but not their use as CB receptors ligand. Accordingly, the skilled person aware of said prior art would not have considered the present compounds as solutions of the above mentioned technical problem. Inventive step is acknowledged for the present application.

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 16 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

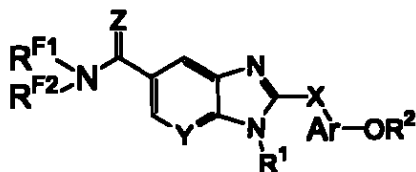
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

Art. 41 .

COMPUESTOS NOVEDOSOS**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Compuestos de formula (I)



en donde R^{F1} , R^{F2} , Z , R^1 , R^2 , Ar , X y Y son como se definieron en la descripción, así como las sales y las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, fueron preparadas. Estos compuestos son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

COMPUESTOS NOVEDOSOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención está relacionada con compuestos que son terapéuticos, y más particularmente, con compuestos que son efectivos en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y/o enfermedad de Alzheimer.

2. Discusión de la tecnología relevante

El manejo del dolor ha sido estudiado por muchos años. Los ligandos del receptor Canabinoide (e.g., receptor CB₁, receptor CB₂) tales como agonistas, antagonistas y agonistas inversos pueden producir alivio del dolor en una variedad de modelos animales mediante la interacción con los receptores CB₁ y/o CB₂. Generalmente, los receptores CB₁ están localizados predominantemente en el sistema nervioso central, mientras los receptores CB₂ están localizados principalmente en la periferia y están restringidos principalmente a las células y tejidos derivados del sistema inmune.

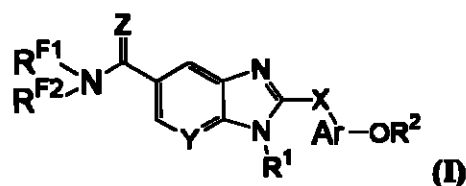
Aunque los agonistas de receptor CB₁ y los agonistas de receptor mezclado (CB₁/CB₂), tales como tetrahidrocanabinol (THC) y fármacos opiáceos, son efectivos en los modelos de anti-nocicepción en animales, tienden a ejercer muchos efectos secundarios del CNS indeseados, e.g., efectos secundarios psicoactivos y el potencial abuso de los fármacos opiáceos. Se conoce que estos efectos secundarios del CNS indeseados son mediados por los receptores CB₁. En contraste, los agonistas del receptor CB₂ pueden manejar el dolor en humanos o animales sin causar aquellos efectos secundarios del CNS indeseados debido a la ubicación general de los receptores CB₂ y a otros factores.

2
61

Por lo tanto, existe una necesidad de ligandos de receptor CB₂ tales como agonistas, útiles en el manejo del dolor y/o tratamiento de otros síntomas o enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀; alquiloC₁₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueniloC₂₋₁₀; alqueniloC₂₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquiniloC₂₋₁₀; alquiniloC₂₋₁₀ sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R³R⁴N-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NC(=O)-alquiloC₁₋₆; R³O-alquiloC₁₋₆; R³OC(=O)-alquiloC₁₋₆; R³C(=O)-alquiloC₁₋₆; R³C(=O)NR³-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NSO₂-alquiloC₁₋₆; R³CSO₂N(R⁴)-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NC(=O)N(R⁵)-alquiloC₁₋₆; R³R⁴NSO₂N(R⁵)-alquiloC₁₋₆; aril-alquiloC₁₋₆; aril-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterocidil-alquiloC₁₋₆; heterocidil-C(=O)-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterocidil sustituido-alquiloC₁₋₆; heterocidil sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; y hidroxycarbilC₁₋₁₀amino;

R² es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido; alqueniloC₂₋₆; alqueniloC₂₋₆ sustituido; alquiniloC₂₋₆; alquiniloC₂₋₆ sustituido; cicloalquiloC₃₋₆;

3
62

cicloalquiloC₃₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroariloC₅₋₆, y heteroariloC₅₋₆ sustituido.

R³, R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupo C₁₋₆ divalente que junto con otro grupo C₁₋₆ divalente forma una porción de un anillo;

X es un grupo C₁₋₁₀ divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C₄₋₁₂ divalente; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

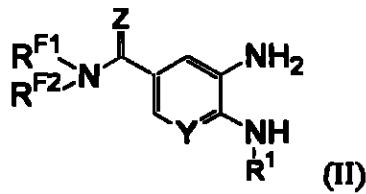
Otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de la invención como un medicamento.

Un aspecto adicional de la invención es el uso del compuesto de la invención en el tratamiento del dolor, cánceres, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y/o enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende: administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método de producción de un compuesto, que comprende: reacción de un compuesto representado por la formula (II) con R²OArXCOA:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquino C_{2-10} ; alquino C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-8} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; R^3O -alquilo C_{1-8} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-8} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-8} ; aril-alquilo C_{1-8} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; heterocidil-alquilo C_{1-8} ; heterocidil-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; aril sustituido-alquilo C_{1-8} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; heterocidil sustituido-alquilo C_{1-8} ; heterocidil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; y hidroxycarbil C_{1-10} amino;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} sustituido; alqueno C_{2-8} ; alqueno C_{2-8} sustituido; alquino C_{2-8} ; alquino C_{2-8} sustituido; cicloalquilo C_{3-8} ; cicloalquilo C_{3-8} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-8} , y heteroarilo C_{5-8} sustituido.

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de -H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro grupo C_{1-8} divalente forma una porción de un anillo;

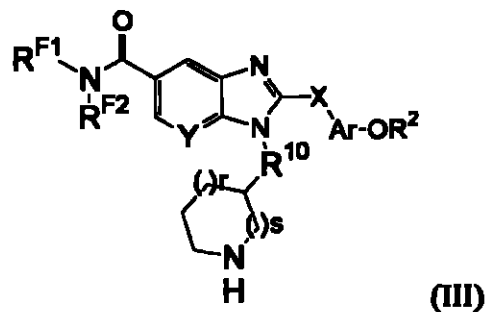
X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

A es seleccionado de -OH, -Cl, -Br, y -I;

Ar es un grupo aromático C₄₋₁₂ divalente; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

En otro aspecto, la presente invención provee un método de producción de un compuesto, que comprende el paso de la reacción de un compuesto representado por la formula (III) con formaldehído:



en donde

r y s son seleccionados de 0, 1 y 2;

R¹⁰ es seleccionado de alquilenoc₁₋₆; -O-, y -NR¹¹-, en donde R¹¹ es un alquilo C₁₋₆;

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

X es un grupo C₁₋₁₀ divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C₄₋₁₂ divalente;

R² es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido; alquenciloC₂₋₆; alquenciloC₂₋₆ sustituido; alquenciloC₂₋₆; alquenciloC₂₋₆ sustituido; cicloalquiloC₃₋₆; cicloalquiloC₃₋₆ sustituido, ariilo, ariilo sustituido y heteroariloC₅₋₆, y heteroariloC₅₋₆ sustituido; y

↖ 65

Y es seleccionado de $-CH=$ y $-N=$;

DESCRIPCION DE LA INVENCION

En consecuencia, un objetivo de ciertas realizaciones de la invención es proveer un compuesto que sea efectivo en el manejo del dolor sin causar los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Otro objetivo de ciertas realizaciones de la invención es proveer un compuesto que es un ligando del receptor CB_2 , como un agonista CB_2 , que puede ser útil en el manejo del dolor y/o tratamiento de otros síntomas o enfermedades.

Definiciones

A menos que se especifique de otra forma en esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H*, Pergamn Press, Oxford, 1979, que está incorporada para referencia aquí, para su nombre de estructuras químicas ejemplo y reglas para nombrar estructuras químicas.

"Receptores CB_1/CB_2 " significa receptores CB_1 y/o CB_2 .

El término " C_{m-n} " o grupo C_{m-n} " usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono. El término "radical de hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como un resultado de remover uno más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalentes, que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otra forma, "alquilo" general incluye tanto alquilo saturado como alquilo insaturado.

El término "alquilenio" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalentes, que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término "alquenilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente, que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono, y comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente, que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono, y comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo que contiene anillo monovalente, que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo que contiene anillo monovalente, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo que contiene anillo monovalente, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y comprende aproximadamente 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "arilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, que tiene uno más anillos de carbono poliinsaturados, que tiene carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está localizado en un carbono del anillo aromático. Por ejemplo, arilo puede ser seleccionado de fenilo o naftilo.

El término "grupo no aromático" o "no aromático" usado solo, o como sufijo o como prefijo, se refiere a un grupo químico o radical que no contiene un anillo que tiene carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "arileno" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente, que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados, que tienen carácter insaturado (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados), y comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P, y S, como una parte de la estructura del anillo, e incluyen al menos 3 hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, que contiene uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heteroalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como un resultado de reemplazar uno o más átomos de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 hasta 20 átomos en el(los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico", "mitad heterocíclica", "heterocídio" o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo mediante la remoción de uno o más hidrógenos de este.

El término "heterociclilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo mediante la remoción de un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

El término "heterociclileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo mediante la remoción de dos hidrógenos de allí, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

El término "heteroarilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático, en donde el radical del heterociclilo está localizado sobre un carbono de un anillo aromático del heterociclilo.

El término "heterocicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "de seis miembros" usado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

El término "de cinco miembros" usado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O, y S.

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolil, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-tirazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O, y S.

Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "sustituido" usado como un prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos están reemplazados con uno o más grupos hidrocarburos C_{1-12} , o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I y P. Grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclilo, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)$, oxo, $(=O)$, imino $(=NR)$, tio $(=S)$ y oximino $(=N-OR)$, en donde cada "R" es un hidrocarbilo C_{1-12} . Por ejemplo, fenilo sustituido puede referirse a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenilo.

11
20

Átomos de nitrógeno de anillo de heteroarilo, heterocíclico o heteroarilo bicíclico de cinco miembros puede estar no sustituido o sustituido, si tal sustitución es posible químicamente sin cuaternización de dicho nitrógeno del anillo, preferiblemente con mitades seleccionadas independientemente del grupo consistente de alquilo_{C₁₋₈} y $-C(=O)R$, en donde R es alquilo_{C₁₋₈}.

El término "sustituido" usado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido de uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es un resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo, con el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenil sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y las que no están sustituidas.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperatina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y óxido de hexametileno.

Además, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolin, isoindolin, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina,

fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofen, benzoxazol, benciazol, bencimidazol, bencotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Un tipo de heterocidos policíclicos es sistema de anillo heteroaromático bicíclico. Un sistema de anillo heteroaromático bicíclico es un sistema de anillo que tiene dos anillos heteroaromáticos bicíclicos de cinco- o seis miembros, o un fenilo y un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros, o un fenilo y un anillo heterociclilo, o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros y un anillo heterociclilo, conectados por una fusión de anillo, dicho sistema de anillo heteroaromático bicíclico comprende 8 a 12 átomos de anillo, en donde 1, 2, o 3 de los átomos de anillo están seleccionados independientemente de N, O y S.

Por ejemplo, sistemas de anillo heteroaromático bicíclicos pueden ser seleccionados de indol, indolin, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, teteahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-benciosxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, pirolizidina y quinolizidina.

Además de los heterocidos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterocidos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterocidos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y hexameten oxidilo.

Además, heterociclilo incluye heterociclos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tinilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclos policíclicos (incluyendo aromáticos y no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihydrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencitiazolilo, bencimidazolilo, bencitriazolilo, tioxantínilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabíciclo[2.2.1]heptilo y 7-oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ es seleccionado de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término "ariloxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-Ar$, en donde $-Ar$ es un arilo.

El término "heteroariloxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-Ar'$, en donde Ar' es un heteroarilo.

El término "amina" o "amino" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' son seleccionados independientemente de hidrógeno o un radical de hidrocarburo.

"Acilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, significa $-C(=O)-R$, en donde $-R$ es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidróxido, amino o alcoxi. Grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenil acetilo, carboextoxi y dimetilcarbamoilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halogenado", usado como un prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo son reemplazados con uno o más halógenos.

El término "grupo que retira electrones" se refiere a que un grupo químico tiene una electronegatividad mayor que un grupo metilo. La electronegatividad mide la tendencia de un grupo o átomo para atraer electrones. Grupos que retiran electrones ejemplares son $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-CHO$, $-C(=O)-R'$, $-OR'$ y hidrocarbilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-F$, $-Cl$, $-Br$, NO_2 , $-CN$, $-OH$, $-CHO$, $-C(=O)-R'$ y $-OR'$, en donde R' es un alquilo C_{1-3} .

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

Un primer grupo de anillo "fusionado" con un segundo grupo de anillo significa que el primer y segundo anillo comparten al menos dos átomos entre sí.

"Enlace", "enlazado" o "que enlaza", a menos que se especifique de otra forma, significa enlazado o unido covalentemente.

Cuando un primer grupo, estructura o átomo está "directamente conectado" a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del

primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

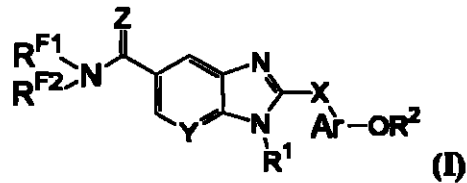
“Carbono saturado” significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo, en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces simples. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono, y este átomo de carbono generalmente adopta una hibridación orbital atómica sp^3 .

“Carbono insaturado” significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo, en donde al menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace simple. En otras palabras, hay al menos un enlace doble o triple conectado a este átomo de carbono, y este átomo de carbono generalmente adopta una hibridación orbital atómica sp o sp^2 .

El término “terapia” también incluye “profilaxis” a menos que hallan indicaciones específicas de lo contrario. El término “terapéutico” y “terapéuticamente” debe ser interpretado consiguientemente. El término “terapia” dentro del contexto de la presente invención, abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar ya sea un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para desórdenes crónicos.

Descripción de las Realizaciones

En una realización, la invención provee compuestos representados por la formula I, sales farmacéuticamente aceptables de estos, diastereómeros, enantiómeros y mezclas de estos:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos C_{1-10} que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquenilo C_{2-10} ; alquenilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquinilo C_{2-10} ; alquinilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterocidil-alquilo C_{1-6} ; heterocidil-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterocidil sustituido-alquilo C_{1-6} ; heterocidil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; y hidroxicarbil C_{1-10} amino;

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de -H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , y un grupo C_{1-6} divalente que junto con otro grupo C_{1-6} divalente forma una porción de un anillo;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alquenilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido; alquinilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden ser los de formula I, en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente alquilo C_{1-8} sustituido por uno o más grupos seleccionados de -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)-R' y -OR', en donde R' es un alquilo C_{1-3} ;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; alquino C_{2-8} ; aril-alquilo C_{1-8} ; aril-alquilo C_{1-8} con el arilo sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , acetoximetilo, nitro y halógeno;

R^5R^6 alquilo C_{1-8} ; R^5O -alquilo C_{1-8} ; cicloalquil-alquilo C_{1-8} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-8} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-8} con el heterocicloalquilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , acetoximetilo, nitro y halógeno; alquil C_{1-8} arilo; alquil C_{1-8} -C(=O)-; arilo C_{6-8} -C(=O)-; heteroaril C_{4-8} -C(=O)-; heteroaril-alquilo C_{1-8} ; heteroaril-alquilo C_{1-8} con el heteroarilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , acetoximetilo, nitro y halógeno; y R^N alquilo C_{1-8} ;

R^N es un piridilo oxidado en donde el átomo de nitrógeno del anillo piridilo está en un estado oxidado (N^+-O^-);

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} sustituido por al menos un flúor, alqueno C_{2-8} ; alqueno C_{2-8} sustituido por al menos un flúor, alquino C_{2-8} ; alquino C_{2-8} sustituido por al menos un flúor; cicloalquilo C_{3-8} ; cicloalquilo C_{3-8} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-8} , y heteroarilo C_{5-8} sustituido;

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de -H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro grupo C_{1-8} divalente forma una porción de un anillo; y

X es seleccionado de -NR⁶, -C(=O)-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, y -S(O)_q-, en donde q es 0, 1 o 2, en donde R⁶ y R⁷ son independientemente alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , alcoxi C_{1-8} , OH o H.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención pueden ser los de fórmula I, en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente seleccionados de $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CHFCH_2F$, $-CHFCH_2F$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CHF_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, y $-CH_2CH_2OCH_3$;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} con el arilo sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , acetoximetilo, nitro y halógeno;

R^8R^9 alquilo C_{1-6} ; R^8O -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} con el heterocicloalquilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , acetoximetilo, nitro y halógeno; alquil C_{1-6} -arilo; alquil C_{1-6} -C(=O)-; arilo C_{6-8} -C(=O)-; heteroaril C_{4-8} -C(=O)-; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} con el heteroarilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , acetoximetilo, nitro y halógeno; y R^N alquilo C_{1-6} ;

R^N es un piridilo oxidado en donde el átomo de nitrógeno del anillo piridilo está en un estado oxidado (N^+-O^-);

Z es O=;

R^2 es seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y arilo;

Ar es seleccionado de un arileno; un heteroarileno; un arileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ; y un heteroarileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} , incluso más particularmente, el arileno es *para*-arileno; y el heteroarileno es seleccionado del grupo consistente de *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros y *meta*-heteroarileno de anillo de cinco miembros; y

19 28

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente del grupo consistente de $-H$ y alquilo C_{1-8} .

Incluso en una realización adicional, los compuestos de la presente invención pueden ser los de formula I, en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos C_{1-8} que comprenden al menos 30% de flúor en peso;

R^1 es seleccionado de etilo, propilo, alilo, isopentilo, bencilo, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetil, 3-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, N-metil-3-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, 3-piperidilmetilo, 4-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, N-metil-3-piperidilmetilo, N-metil-4-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-tetrahidrofuranylmetilo, 3-tetrahidrofuranylmetilo, 2-tetrahidropiranylmetilo, 3-tetrahidropiranylmetilo, 4-tetrahidropiranylmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)metil, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metil, (5-(acetoximetil)-2-furanil)metilo, (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

R^2 es seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, CF_3 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;

X es seleccionado de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$; y

Ar es seleccionado de un *para*-arileno; un *para*-arileno sustituido con alquilo C_{1-8} , halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxil y alcoxi C_{1-8} ; un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros; y un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxil y alcoxi C_{1-8} .

En incluso una realización adicional, R^{F1} y R^{F2} son $-CH_2CF_3$; R^2 es $-CH_2CH_3$; y Ar es seleccionado del grupo consistente de *para*-fenileno y *para*-piridileno.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir, y serán aislados como, en formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos, de un compuesto de Formula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante síntesis asimétrica basada en procedimientos descritos a continuación.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Formula I. Además se entenderá que la presente invención barca tautómeros de los compuestos de Formula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como no solvatadas. Adicionalmente se entenderá que la presente invención abarca todas aquellas formas solvatadas de los compuestos de Formula I.

Dentro del alcance de la presente invención también están las sales de los compuestos de formula I. Generalmente, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la reacción de una compuesto suficientemente básico, por ejemplo una amina que alquilo, con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal de álcali (como sodio, potasio o litio) o una de metal alcalino térreo (como calcio), mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal de álcali o metal alcalino térreo (como etóxido o metóxido), o una amina orgánica básica adecuada (como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de formula I anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, particularmente, una sal de adición de ácido, como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de la invención pueden tener actividad como farmacéuticos, en particular, como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores CB₂. En una realización, los compuestos de la invención pueden exhibir actividad selectiva como agonistas en los receptores CB₂, y son útiles en el alivio del dolor, particularmente dolor crónico, e.g., dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral. Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles en el tratamiento del dolor agudo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en otros estados de enfermedad en los cuales la degeneración o disfunción de los receptores CB₂ está presente o implicada.

Así, la invención provee un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en terapia, especialmente para terapia de varias condiciones de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, rechazo de transplante, corea de Huntington y/o enfermedad de Alzheimer.

En el uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma de una composición farmacéutica convencional, por medio de cualquier ruta, incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente, y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente, y otros factores considerados normalmente por el médico tratante, al determinar el régimen individual y el nivel de dosis en la forma más apropiada para un paciente particular.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también actúan como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes de desintegración de tabletas; también pueden ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está una mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido, o componente activo. En las tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades de ligamiento necesarias, en proporciones adecuadas, y compactados en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao es primero fundida, y el ingrediente activo es dispersado en esta mediante, por

ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar y solidificar.

Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un vehículo que provee una cápsula en la cual el componente activo (con o sin vehículos) está rodeado por un vehículo que está, de esta forma, asociado a este. De la misma forma los cachets están incluidos.

Las tabletas, polvos, cachets y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o propilenglicol agua, de los compuestos activos, pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas pueden también ser formuladas en solución, en solución de polietilén glicol acuoso.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua, y adicionando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos por la técnica de formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0.05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención se puede determinar mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretada dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada, o que está siendo prevenida, por el experto en la técnica.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de formula I como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Se provee adicionalmente el uso de cualquier compuesto según la Formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias condiciones de dolor que incluyen pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, en donde una cantidad efectiva de un compuesto según la formula I anterior, es administrado a un paciente en necesidad de dicha terapia.

Adicionalmente se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para terapia, más particularmente para terapia del dolor.

Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

En una realización, se encuentra que los compuestos de la invención son activos hacia los receptores CB₂ en animales de sangre caliente, e.g., humano. Particularmente, se encuentra que los compuestos de la invención son agonistas efectivos del receptor CB₂. Los ensayos *in vitro*, *infra*, demostraron estas actividades. En estos ensayos *in vitro*, un compuesto es probado para su actividad hacia los receptores CB₂ y se obtiene la constante de disociación (K_i) para determinar la actividad selectiva para un compuesto particular hacia los receptores CB₂, midiendo el IC₅₀ del compuesto. En el contexto actual, el IC₅₀ se refiere generalmente a la concentración de un compuesto a la cual se ha observado desplazamiento de 50% de un ligando de receptor CB₂ radioactivo estándar. Generalmente, un K_i menor para un compuesto particular hacia los receptores CB₂ significa que el compuesto particular es un ligando más fuerte hacia los receptores CB₂. Como resultado, los compuestos con K_i relativamente bajo hacia los receptores CB₂ son ligandos de receptor CB₂ relativamente fuertes, o agonistas de receptor CB₂ potentes.

Las actividades del compuesto hacia los receptores CB₁ también se miden en un ensayo similar. Se conoce que aunque los agonistas del receptor CB₁ también son efectivos en el alivio o manejo del dolor, su uso está usualmente asociado con efectos secundarios del CNS indeseados, e.g., efectos secundarios psicoactivos y potencial abuso. En una realización, encontramos sorprendentemente que los compuestos particulares de la presente invención tienen a ligar débilmente a los receptores CB₁, tienen altos K_i's hacia receptores CB₁ particulares, y así, baja afinidad de ligamiento hacia los receptores CB₁. Como resultado, los compuestos pueden no mostrar, o mostrar menos efectos secundarios en el tratamiento del dolor en comparación con los cannabinoides convencionales.

Los receptores CB₂ están expresados generalmente en tejidos periféricos, particularmente en las células immuno-competentes e inflamatorias, que se cree que tienen los efectos terapéuticos relacionados

con la inmunomodulación, inflamación y constricción bronquial. Los ligandos selectivos del receptor CB₂, tales como agonistas del receptor CB₂, pueden tener utilidad terapéutica en el control de enfermedades asociadas con estas condiciones.

Está sustancialmente establecido que los ligandos del receptor CB₂ (i.e., agonistas) son generalmente efectivos en el tratamiento o manejo del dolor en animales de sangre caliente con pequeños efectos secundarios tales como adicción, y los ligandos del receptor CB₂ pueden tener efectos similares en los humanos. Por ejemplo, se ha encontrado que los receptores CB₂ son expresados en camatoblastos peritoneales que juegan un papel crucial en la amplificación del factor de crecimiento del nervio clave (NGF), que puede inducir hiperalgesia inflamatoria. Los receptores CB₂ también han mostrado estar involucrados en la atenuación de la producción de óxido nítrico de los macrófagos al tratamiento de LPS.

Además, los modelos de dolor in vivo han mostrado que los agonistas del receptor CB₂ pueden inducir analgesia. En particular, se ha encontrado que la expresión de los receptores CB₂ es inducida bajo condiciones de activación celular inmune y que un agonista CB₂ produce actividad anti-inflamatoria y periférica. Más aún, se ha mostrado que la activación de CB₂ inhibe la hiperalgesia mecánica asociada con daño del nervio. Además, se ha demostrado que los receptores CB₂ periféricos pueden mediar la antinocicepción en la rata. En consecuencia, en una realización, los compuestos que muestran un *K_i* menor en los ensayos *in vitro* revelados en la invención pueden ser adecuados para ser usados en terapias tales como alivio del dolor y manejo del dolor.

Los ligandos selectivos del receptor CB₂, tales como agonistas del receptor CB₂ (algunas veces llamados también canabinoides selectivos de CB₂) han mostrado inducir apoptosis en las células glioma, tanto en ambientes *in vitro* como *in vivo*. Evidencia adicional ha soportado los efectos antiproliferativos de los agonistas del receptor CB₂ en las células de cáncer de seno y próstata. Los agonistas de receptor CB₂ también pueden inducir a la supresión del tumor en un modelo de rata en el cual las células C6 de glioma de rata son incubadas intracerebralmente en las ratas. Estudios

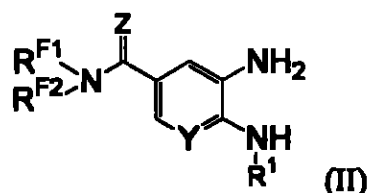
clínicos y no-clínicos también muestran que los ligandos del receptor CB₂ también pueden tener un efecto positivo en la esclerosis múltiple.

Los agonistas del receptor CB₂ también se pueden usar en otras terapias relacionadas directamente o indirectamente con inmunomodulación como el tratamiento del asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), obstrucción de las vías aéreas reversible, síndrome de sufrimiento respiratorio adulto, soriasis, artritis reumatoidea y alergia. Los agonistas del receptor CB₂ también pueden ser efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Crohn. Los agonistas del receptor CB₂ también pueden ser útiles en la terapia de rechazo de trasplante.

Por lo tanto, en otro aspecto, los compuestos de la invención pueden ser útiles y efectivos en el tratamiento de LPS, dolor, esclerosis múltiple, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), obstrucción de las vías aéreas reversible, síndrome de sufrimiento respiratorio adulto, soriasis, artritis reumatoidea, alergia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn y rechazo de trasplante.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de Fórmula I.

En una realización, el método para preparar el compuesto de la invención incluye el paso de reacción de un compuesto representado por la fórmula II con R²OArXC(=O)A:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es un grupo C₁₋₁₁;

X es un grupo divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

A es seleccionado de –OH, –Cl, –Br, y –I;

Ar es seleccionado de un grupo aromático divalente;

R² es un grupo C₁₋₆; y

Y es seleccionado de –CH= y –N=;

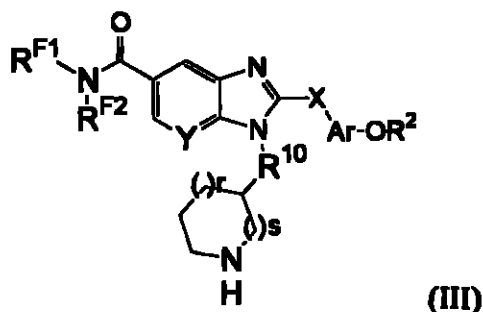
En otra realización, R^{F1}, R^{F2}, R¹, R², Z, X, Ar y Y son los mismos a los definidos en el contexto de la definición de la formula I.

En una realización adicional, las condiciones de reacción por el paso de reacción descrito anteriormente puede ser el siguiente:

Proceso a) Un compuesto de formula II y R²OArXC(=O)A pueden reaccionar juntos en un solvente adecuado (e.g., 1,2-dicloroetano) en presencia de un agente reductor (e.g. zinc) seguido por el tratamiento con un ácido (e.g., HCl) con calentamiento (e.g., a 70-100°C) para formar un compuesto de formula I, en donde A es –Cl, –Br o –I.

Proceso b) Un compuesto de formula II y R²OArXC(C=O)OH pueden reaccionar juntos en un solvente polar (e.g., dimetilformamida (DMF)) en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HATU) y una base como diisopropiletilamina (DIPEA) seguido por el tratamiento con un ácido (e.g., HCl) con calentamiento (e.g., a 70-100°C) para formar un compuesto de formula I.

En otra realización, el método para preparar el compuesto de la invención incluye el paso de reacción de un compuesto representado por la formula III con formaldehído:



r y s son seleccionados de 0, 1 y 2;

R¹⁰ es seleccionado de alquilenoc₁₋₆; -O-, y -NR¹¹-, en donde R¹¹ es un alquilo C₁₋₆;

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

X es un grupo C₁₋₁₀ divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático divalente;

A es seleccionado de -OH, -Cl, -Br y -I.

R² es un grupo alquiloC₁₋₆; y

Y es seleccionado de -CH= y -N=;

En una realización adicional, R^{F1}, R^{F2}, R², X, Ar y Y son los mismos a los definidos en el contexto de la definición de la formula I.

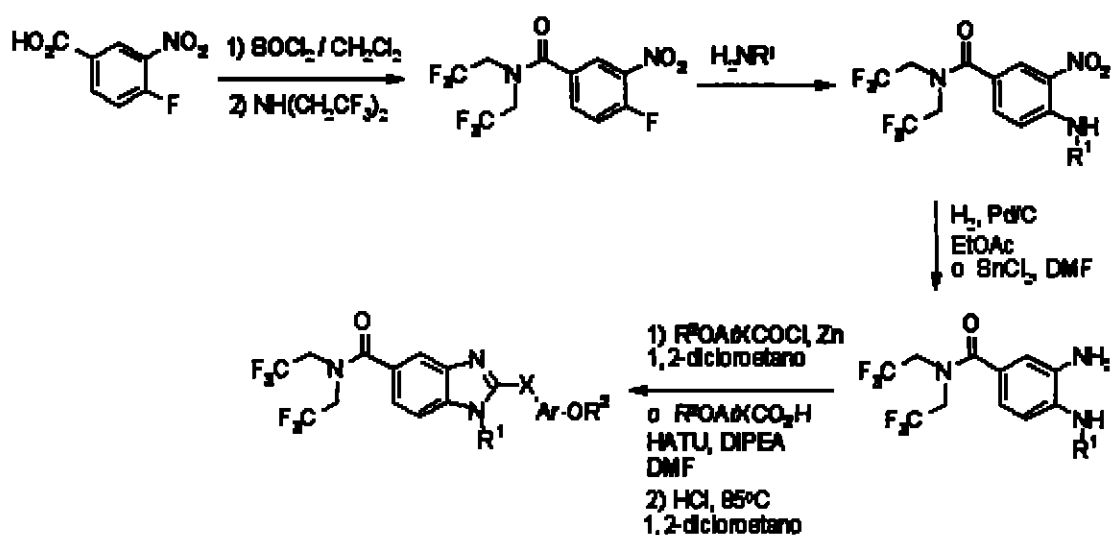
En incluso una realización adicional, las condiciones de reacción por el paso de reacción descrito anteriormente puede ser el siguiente:

Un compuesto de formula III y formaldehído pueden reaccionar juntos en un solvente adecuado (e.g., metanol o tetrahidrofurano (YHF)) en

presencia de un agente de reducción o hidrogenación (e.g., NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), además opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético, para formar un compuesto de fórmula I.

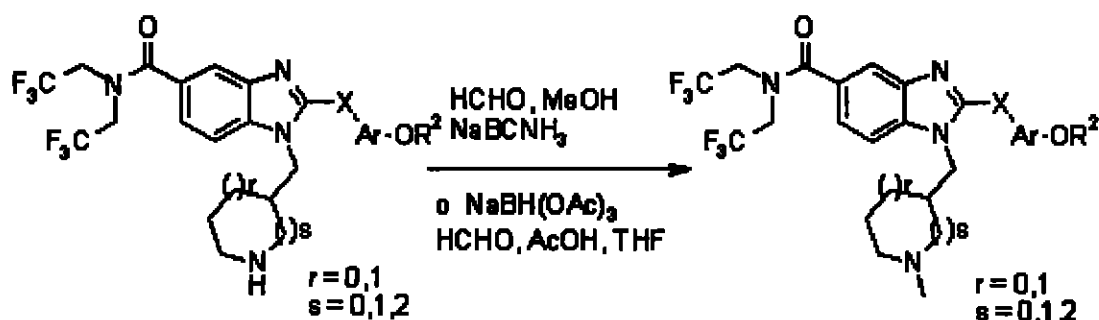
Incluso en una realización adicional, los compuestos de la presente invención se pueden prepara según rutas sintéticas como las descritas en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1



R^1 , R^2 , Ar, X son los mismos como se definieron anteriormente.

Esquema 2



Ar, X y R^2 son los mismos como se definieron anteriormente.

EJEMPLOS

La invención se describirá adicionalmente en más detalles mediante los siguientes Ejemplos que describen los métodos por los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y probados biológicamente, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

Ejemplo 1: Evaluación Biológica

Ligamiento del receptor hCB₁ y hCB₂

El receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o membranas de receptor CB₂ humano de BioSignal (hCB₂) son descongeladas a 37°C, pasadas 3 veces a través de una aguja de punta roma de medida 25, diluidas en amortiguador de ligamiento de canabinoide (Tris 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM y 0.5 mg/mL de BSA libre de ácido graso, pH 7.4), y alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína son distribuidas en placas de 96 agujeros. El IC₅₀ de los compuestos de la invención en hCB₁ y hCB₂ son evaluados a partir de curvas de respuesta dosis-respuesta de 10 puntos hechas con 3H-CP55,940 de 20000 a 25000 dmp por agujero (0.17-0.21 nM) en un volumen final de 300 µl. El ligamiento total y no específico son determinados en ausencia y presencia de HU210 0.2µM respectivamente. Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas a través de Unifiltros GF/B (pre-remojados en polietilenimina al 0.1%) con el colector Tomtec o Packard, usando 3 mL de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, 0.5 mg de BSA, pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55°C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 µl/agujero de líquido de escintilación MS-20.

Ligamiento GTPγS de hCB₁ y hCB₂

El receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o membranas de receptor CB₂ humano (BioSignal) son descongeladas a 37°C, pasadas 3

veces a través de una aguja de punta roma de medida 25 y diluidas en el amortiguador de ligamiento GTP γ S (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7.4, BSA 0.1%). El EC₅₀ y E_{max} de los compuestos son evaluados a partir de curvas de dosis-respuesta de 10 puntos hechas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de GTP γ S por agujero (0.11 – 0.14 nM). El ligamiento basal y estimulado máximo es determinado en ausencia y presencia de Win 22,212-2 1mM (hCB₂) o 10mM (hCB₁) respectivamente. Las membranas son pre-incubadas por 5 minutos con GDP 53.25 μ M (hCB₂) o 112.5 μ M (hCB₁) antes de la distribución en placas (GDP final 15 μ M (hCB₂) o 30 μ M (hCB₁)). Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas sobre Unifiltros GF/B (presoaked en agua) con el colector Tomtec o Packard, usando 3 ml de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55°C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 μ l/agujero de líquido de escintilación MS-20. Los estudios de inversión de antagonista se hacen de la misma forma excepto que (a) una curva de dosis-respuesta agonista se hace en presencia de una concentración constante de antagonista, o (b) una curva de dosis-respuesta antagonista se hace en presencia de una concentración constante de agonista.

Con base en los ensayos anteriores, la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular se determina usando la siguiente ecuación:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad]/K_d),$$

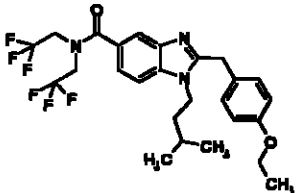
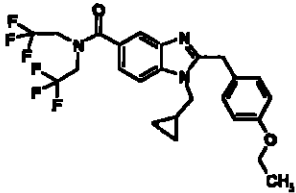
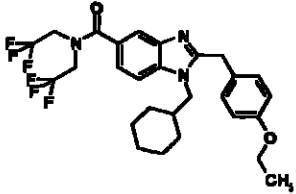
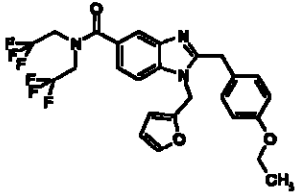
En donde el IC₅₀ es la concentración del compuesto de la invención en la cual se ha observado el desplazamiento del 50%.

[rad] es un estándar o concentración de ligando radiactivo de referencia en ese momento; y

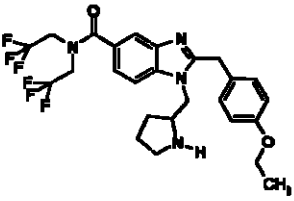
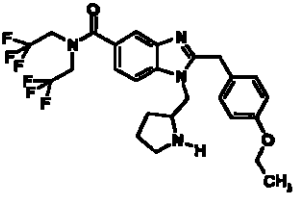
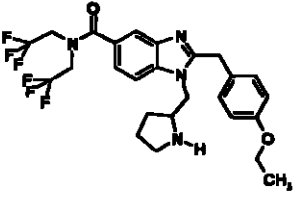
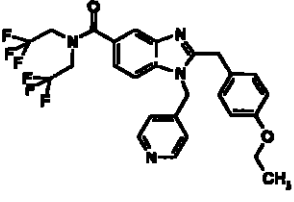
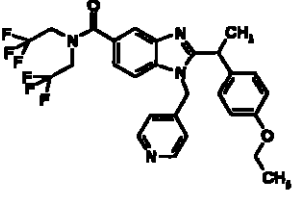
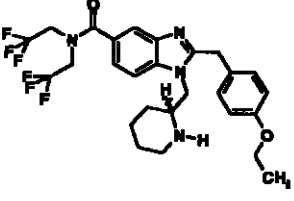
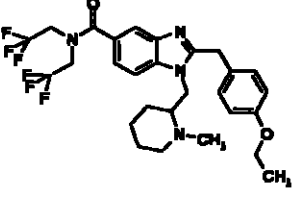
Kd es la constante de disociación del ligando radioactivo hacia el receptor particular.

Los datos biológicos para ciertos compuestos de la invención están listados en la Tabla 1 siguiente.

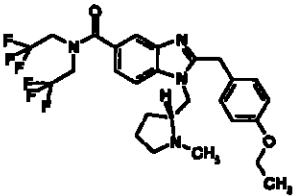
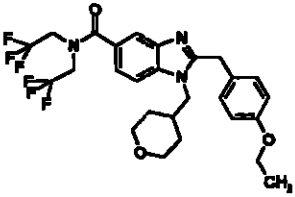
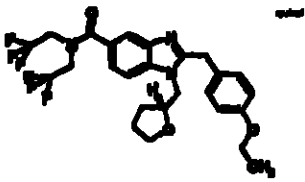
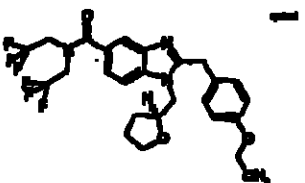
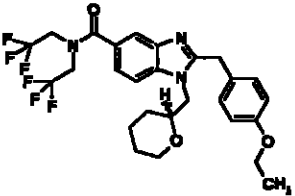
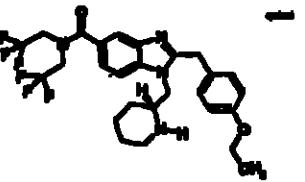
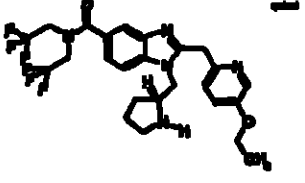
Tabla 1
Datos Biológicos

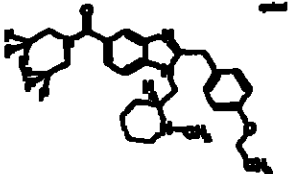
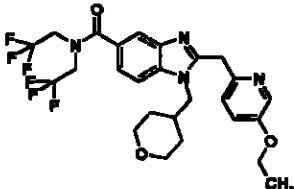
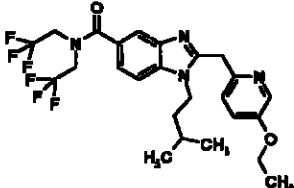
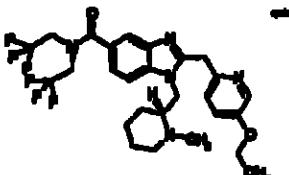
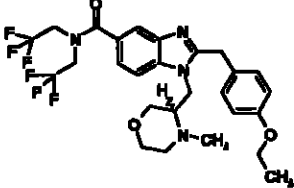
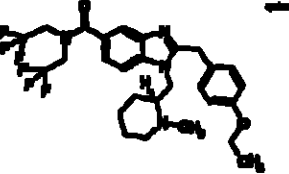
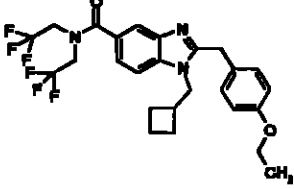
Compuesto No.		hCB1 Ki (nM)	hCB2 Ki (nM)
1		2799.9	3.1
2		5084.4	5.6
3		84.8	0.8
4		4694.1	13.9

34
93

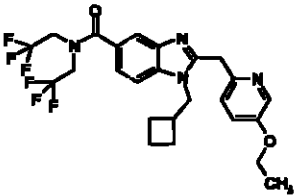
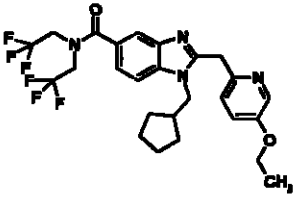
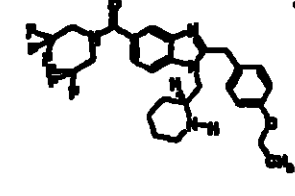
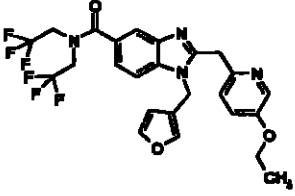
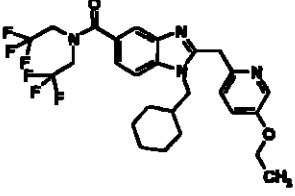
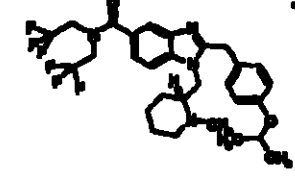
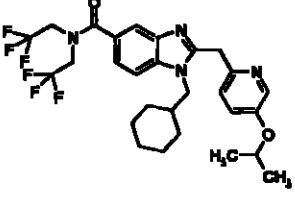
5		5388.1	44.1
6		5531.5	42.7
7		5531.5	53.1
8		5350.0	16.7
9		5568.0	164.9
10		3502.4	28.2
11		3234.4	12.0

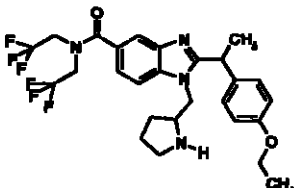
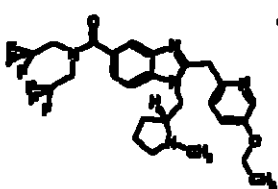
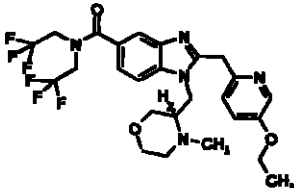
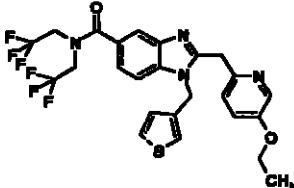
35
94

12		5715.4	12.5
13		565.4	5.4
14		5749.8	14.8
15		5749.8	9.6
16		1414.0	3.3
17		2964.0	19.3
18		5583.4	179.8

19		1315.5	7.3
20		2729.2	11.2
21		5433.4	15.4
22		5523.1	23.1
23		5572.3	55.8
24		5746.9	138.4
25		1555.4	2.0

37
96

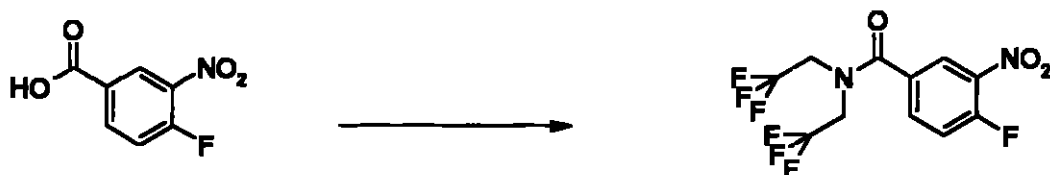
26		5528.7	6.6
27		1356.8	3.2
28		5538.6	40.5
29		5814.9	68.7
30		454.9	3.1
31		826.4	13.5
32		142.0	2.7

33		5178.8	446.4
34		5378.2	78.2
35		5572.3	1585.1
36		5751.1	14.0

Ejemplo 2: síntesis de intermediarios 1-39

Intermediario 1

4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

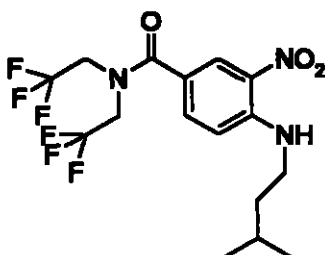


El ácido 4-fluoro-3-nitrobenzónico (2.50 g, 13.5 mmol) se sometió a reflujo en una mezcla 2:1 de $\text{CH}_2/\text{SOCl}_2$ (150 mL) por 5 h. El solvente fue concentrado y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL). Luego se agregó por gotas otra solución en CH_2Cl_2 (50 mL) de diisopropiletilamina (DIPEA) (3.50 mL, 20.3 mmol) y bis(2,2,2-trifluoroetil)amina (4.90 g, 27.0 mmol), a la solución en

agitación fría (0°C) del cloruro de ácido. La solución se agitó a TA durante la noche. Luego la solución fue lavada con solución de KHSO₄ al 5%, solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando HEX:EtOAc 3:1. Rendimiento: 3.08 g (66%); ¹H NMR (CDCl₃) 4.17 (brs, 4H), 7.40 (t, J = 8.59Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.64 Hz, 1H).

Intermediario 2

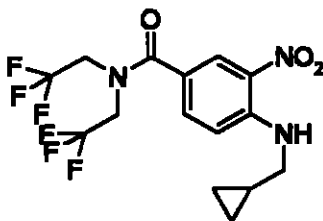
4-[(3-metilbutil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



La 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (170 mg, 0.488 mmol) e isoamilamina (0.068 mL, 0.586 mmol) se agitaron en 3 mL de EtOH que contienen Et₃N (0.136 mL, 0.976 mL) a 80°C por 3 h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente, produciendo el intermediario 2 como un aceite amarillo. Rendimiento: 203 mg (99%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.00 (d, J = 6.64Hz, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.25 (q, J = 8.59 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 8.98Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 8.30 (m, 2H); MS (ESI) 416.22 (MH⁺).

Intermediario 3

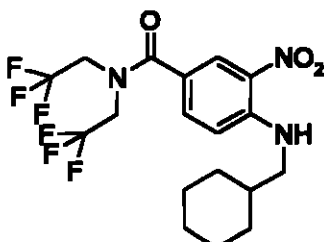
4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (100 mg, 0.287 mmol) y ciclopropilmetil amina (0.030 mL, 0.344 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.080 mL, 0.574 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre sílica gel usando hexanos:EtOAc / 4:1 como eluyente. Rendimiento: 91 mg (80%); ¹H NMR (CDCl₃) 0.35 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.25 (q, J = 8.59 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); MS (ESI) 400.19 (MH⁺).

Intermediario 4

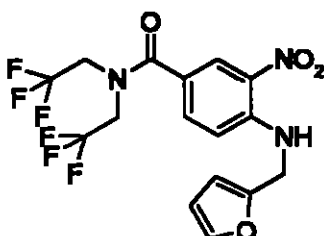
4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (100 mg, 0.287 mmol) y ciclohexilmetil amina (0.041 mL, 0.315 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.080 mL, 0.574 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre sílica gel usando hexanos:EtOAc / 4:1 como eluyente. Rendimiento: 107 mg (85%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.05 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 3.17 (t, J = 6.64 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 8.53 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H); MS (ESI) 442.29 (MH⁺).

Intermediario 5

4-[(2-furanilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida

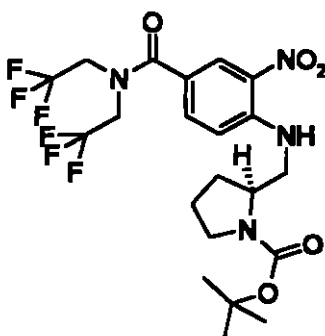


41
100

Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (100 mg, 0.287 mmol) y furfurilamina (0.028 mL, 0.315 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.080 mL, 0.574 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 4:1 como eluyente. Rendimiento: 115 mg (94%); ¹H NMR (CDCl₃) 4.23 (q, J = 8.40Hz, 4H), 4.56 (d, J = 5.66Hz, 2H), 6.31 (d, J = 3.12Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.98Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.89Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); MS (ESI) 426.21 (MH⁺).

Intermediario 6

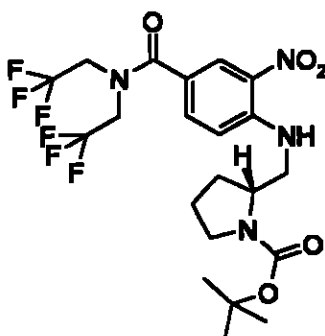
1,1-dimetiletil éster del ácido 2-[[4-[[bis(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-2-nitrofenil]amino]metil]-(2S)-1-pirrolidinocarboxílico



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (130 mg, 0.373 mmol) y (S)-2-aminometil-1-Boc-pirrolidina (82 mg, 0.410 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.080 mL, 0.559 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 165 mg (84%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (brs, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.24 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H); MS (ESI) 529.38 (MH⁺).

Intermediario 7

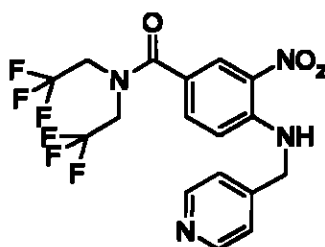
1,1-dimetiletil éster del ácido 2-[[[4-[[bis(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-2-nitrofenil]amino]metil]-(2R)-1-pirrolidinocarboxílico



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (157 mg, 0.450 mmol) y (R)-2-aminometil-1-Boc-pirrolidina (100 mg, 0.495 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.095 mL, 0.559 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 232 mg (98%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (brs, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.24 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H); MS (ESI) 529.38 (MH⁺).

Intermediario 8

3-nitro-4-[(4-piridinilmetil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida

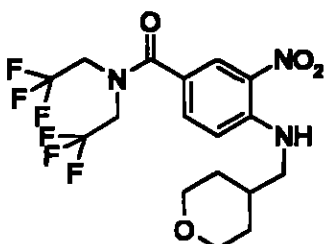


La 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (120 mg, 0.345 mmol) y 4-(aminometil)piridina (0.070 mL, 0.380 mmol) se agitaron en 3 mL de CH₃CN. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel

usando EtOAc como eluyente, produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 145 mg (79%); ^1H NMR (CDCl_3) 4.19 (q, $J = 8.59\text{Hz}$, 4H), 4.71 (d, $J = 6.25\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 6.25\text{Hz}$, 2H), 8.73 (m, 1H); MS (ESI) 437.24 (MH^+).

Intermediario 9

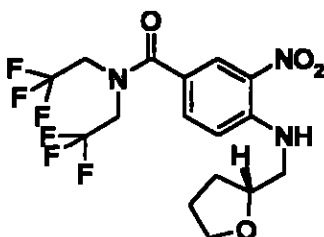
3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (75 mg, 0.215 mmol) y 4-aminometoltetrahidropirano (27 mg, 0.236 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et_3N (0.045 mL, 0.323 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 2:1 como eluyente. Rendimiento: 87 mg (91%); ^1H NMR (CDCl_3) 1.47 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 5.47\text{Hz}$, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.24 (q, $J = 8.33\text{Hz}$, 6H), 6.93 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H); MS (ESI) 444.31 (MH^+).

Intermediario 10

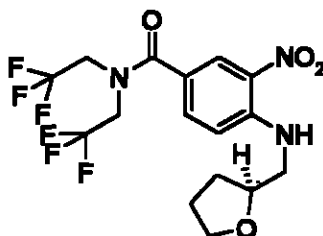
3-nitro-4-[[[(2*R*)-tetrahidro-2-furanil]metil]amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (78 mg, 0.224 mmol) y *R*-(-)-tetrahydrofurfurilamina (0.025 mL, 0.246 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.047 mL, 0.336 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 2:1 como eluyente. Rendimiento: 96 mg (95%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.72 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.98Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.98Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H); MS (ESI) 430.31 (MH⁺).

Intermediario 11

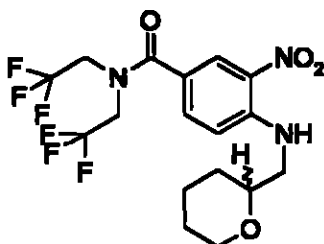
3-nitro-4-[[[(2*S*)-tetrahidro-2-furanil]metil]amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (78 mg, 0.224 mmol) y *S*-(+)-tetrahydrofurfurilamina (0.025 mL, 0.246 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.047 mL, 0.336 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 1:1 como eluyente. Rendimiento: 95 mg (95%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.72 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.25 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.98Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.98Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H); MS (ESI) 430.28 (MH⁺).

Intermediario 12

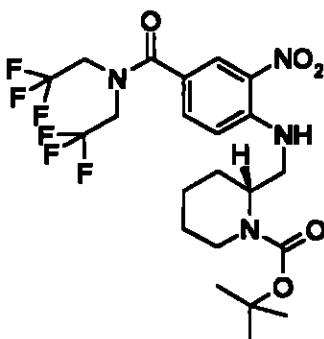
3-nitro-4-[[[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil]amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (83 mg, 0.238 mmol) y clorhidrato de *R/S*-2-aminometil-tetrahidropirano (40 mg, 0.262 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.070 mL, 0.476 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 2:1 como eluyente. Rendimiento: 100 mg (95%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.98Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.98Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H); MS (ESI) 530.21 (MH⁺).

Intermediario 13

1,1-dimetil éster del ácido 2-[[[4-[[bis(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-2-nitrofenil]amino]metil]-(2*R*)-1-piperidin carboxílico

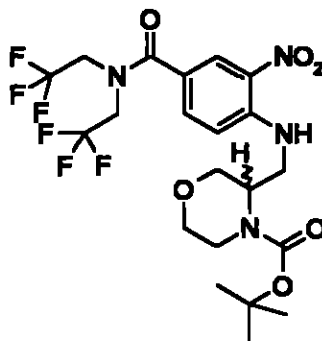


Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (200 mg, 0.574 mmol) y *R*-2-metilamino-1-Boc-piperidina (148 mg, 0.689 mmol) en 5 mL de EtOH que contiene Et₃N (0.160 mL, 1.14 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 1:1 como eluyente. Rendimiento: 310 mg (99%); ¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.55 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.10 (m, 1H),

4.27 (q, J = 8.40Hz, 4H), 4.64 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.79Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H); MS (ESI) 443.35 (MH+).

Intermediario 14

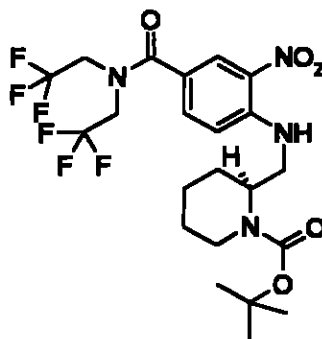
Terc-butil 3-[[[4-(bis(2,2,2-trifluoroetil)amino)carbonil]-2-nitrofenil]amino]metil] morfolin-4-carboxilato



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (213 mg, 0.612 mmol) y terc-butil-3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato (160 mg, 0.734 mmol) en 10 mL de EtOH que contiene TEA (0.130 mL, 0.918 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 2:1 como eluyente. Rendimiento: 304 mg (91%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.49 (s, 9H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.25 (q, J = 8.20Hz, 6H), 7.57 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H); MS (ESI) 544.75 (MH+).

Intermediario 15

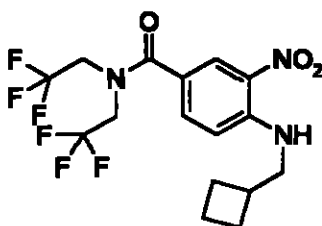
Terc-butil (2S)-2-[[[4-(bis(2,2,2-trifluoroetil)amino)carbonil]-2-nitrofenil]amino]metil] piperidin-1-carboxilato



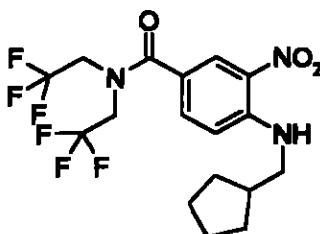
Seguendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (200 mg, 0.574 mmol) y *tert*-butil (2*S*)-2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato (150 mg, 0.689 mmol) en 10 mL de EtOH que contiene TEA (0.120 mL, 0.861 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 311 mg (99%); ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.47 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 8.33\text{Hz}$, 4H), 4.64 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.89, 2.05\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 2.15\text{Hz}$, 1H), 8.39 (m, 1H); MS (ESI) 542.81 (MH $^+$).

Intermediario 16

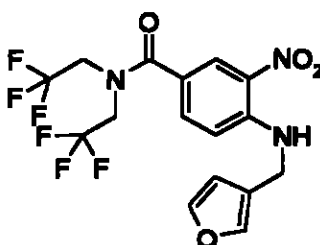
4-[(ciclobutilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



Seguendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (237 mg, 0.680 mmol) y ciclobutilmetil amina (0.205 mL de una solución de MeOH 4 M, 0.816 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene TEA (0.140 mL, 1.02 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 262 mg (93%); ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.83 (s, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.27 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.30 (m, 1H); MS (ESI) 413.95 (MH $^+$).

Intermediario 17**4-[(ciclopentilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida**

Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (122 mg, 0.350 mmol) y ciclopentilmetil amina (42 mg, 0.420 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene TEA (0.075 mL, 0.525 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre sílica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 141 mg (94%); ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.30 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 7.23, 5.04 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 8.42 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.97, 2.20 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H); MS (ESI) 427.82 (MH $^+$).

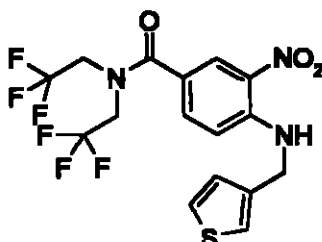
Intermediario 18**4-[(3-furilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida**

Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (103 mg, 0.296 mmol) y 3-furilmetilamina (35 mg, 0.355 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene TEA (0.060 mL, 0.444 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre sílica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 114 mg (91%); ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 4.26 (q, J = 8.40 Hz, 4H), 4.44 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 6.43 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.98

Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.88, 2.05 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H); MS (ESI) 425.72 (MH⁺).

Intermediario 19

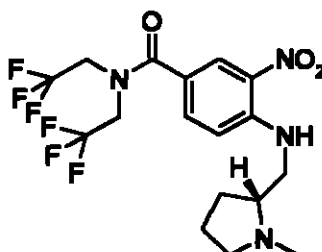
3-nitro-4-[(3-tienilmetil)amino]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



Siguiendo el procedimiento general para el Intermediario 2 usando 4-fluoro-3-nitro-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (125 mg, 0.359 mmol) y 3-tienilmetilamina (49 mg, 0.431 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene TEA (0.075 mL, 0.539 mmol). El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 143 mg (90%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 4.24 (q, J = 8.49 Hz, 4H), 4.59 (d, J = 5.13 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.04, 1.37 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.02, 1.19 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.04, 3.02, 1H), 7.51 (dd, J = 8.61, 1.83 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H); MS (ESI) 441.75 (MH⁺).

Intermediario 20

4-[[[(2R)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]amino]-3-nitro-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida

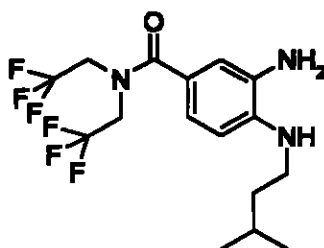


El Intermediario 7 (167 mg, 0.308 mmol) se agitó en 2 mL de HCl 1M/AcOH a TA por 1 h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en THF (5 mL) y se agregó un exceso de HCHO al 37%/H₂O (1 mL) seguido de

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (130 mg, 0.616 mmol). La solución se agitó a TA por 1 hora. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue secado al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 136 mg (99%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 8.49$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J = 8.97$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.88$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H). MS (ESI) 443.95 (MH^+).

Intermediario 21

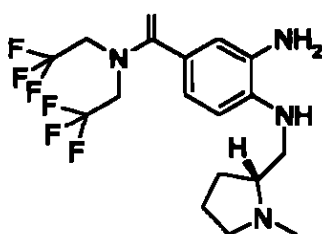
3-amino-4-[(3-metilbutil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



La 4-[(3-metilbutil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida (190 mg, 0.457 mmol) se disolvió en EtOAc (10 mL) que contiene una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La solución se agitó con un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H_2 (40 psi) a TA durante la noche. La solución se filtró a través de tierra diatomácea y el solvente fue concentrado produciendo el intermediario 21 como una espuma blanca (176 mg, 99%); MS (ESI) 386.17 (MH^+).

Intermediario 22

3-amino-4-[[[(2R)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



Siguiendo el mismo procedimiento del Intermediario 21, usando el intermediario 20 (130 mg, 0.294 mmol) como material de partida produjo el intermediario del título. Rendimiento: 101 mg (85%); MS (ESI) 413.18 (MH+).

La síntesis de todos los otros intermediarios seguido del mismo procedimiento de hidrogenación que para el Intermediario 21 produce los productos deseados en rendimientos cuantitativos (a ser incluidos en la Tabla 2).

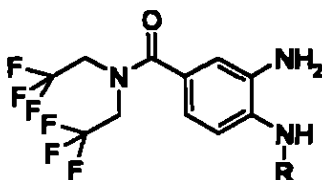
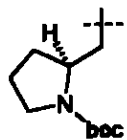
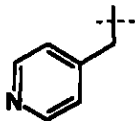
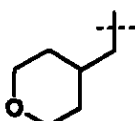
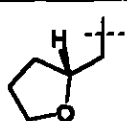
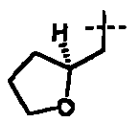
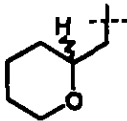
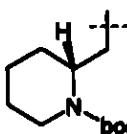
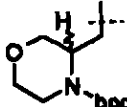
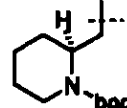
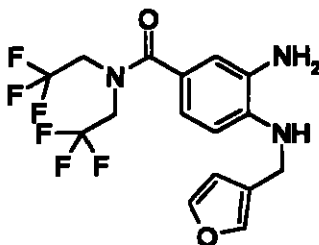


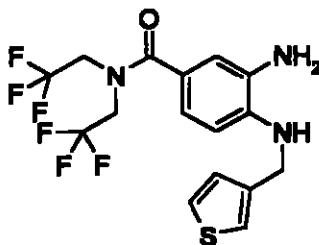
Tabla 2. Intermediarios preparados siguiendo un procedimiento general para el Intermediario 21:

Intermediarios	R	(MH+)
<u>Intermediario 23</u>		370.17
<u>Intermediario 24</u>		412.36
<u>Intermediario 25</u>		396.25
<u>Intermediario 26</u>		499.44

<u>Intermediario 27</u>		499.44
<u>Intermediario 28</u>		407.32
<u>Intermediario 29</u>		414.36
<u>Intermediario 30</u>		400.17
<u>Intermediario 31</u>		400.17
<u>Intermediario 32</u>		414.36
<u>Intermediario 33</u>		513.45
<u>Intermediario 34</u>		515.11
<u>Intermediario 35</u>		512.92
<u>Intermediario 36</u>		384.15
<u>Intermediario 37</u>		397.92

Intermediario 38**3-amino-4-[(3-furilmetil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida**

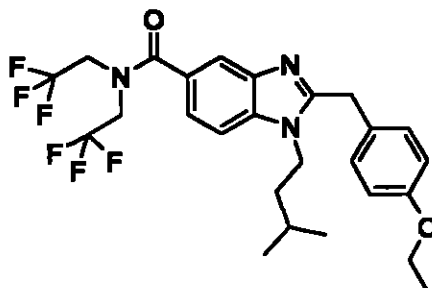
La 4-[(3-furilmetil)amino]-3-nitro-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (108 mg, 0.254 mmol) se disolvió en 5 mL de DMF. Se agregó cloruro de estaño II dihidrato (860 mg, 1.27 mmol) y la solución se agitó bajo nitrógeno a TA por 24 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue recuperado en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NaHCO₃, salumera, y secada sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo se usó directamente para el próximo paso. Rendimiento: 80 mg (80%); MS (ESI) 396.11 (MH⁺).

Intermediario 39**3-amino-4-[(3-tienilmetil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida**

Se usó el mismo procedimiento como el descrito anteriormente usando 3-nitro-4-[(3-tienilmetil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (138 mg, 0.312 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (210 mg, 0.936 mmol) en 5 mL de DMF. Rendimiento: 125 mg (97%); MS (ESI) 412.08 (MH⁺).

Ejemplo 3

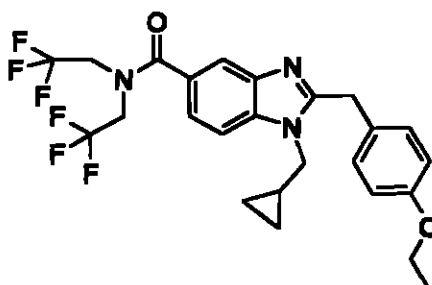
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(3-metilbutil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



La 3-amino-4-[(3-metilbutil)amino]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (176 mg, 0.457 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (90 mg, 0.457 mmol) y polvo de zinc (30 mg, 0.457 mmol) se agitaron en 1,2-dicloroetano (3 mL) a TA por 30 min. Se agregó una cantidad catalítica de HCl concentrado (11.6 M) y la solución se agitó a 85°C durante la noche. La solución fue enfriada hasta TA y diluida con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de NaHCO₃ saturado, salmuera, y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 172 mg (71%); ¹H NMR (CD₃OD) 0.90 (d, J = 6.64Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.39 (m, 6H), 6.90 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.49Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); MS (ESI) 530.21 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₉N₃O₂F₆ + 0.3 TFA + 0.2 H₂O: C, 56.31; H, 5.28; N, 7.41. Encontrado: C, 56.29; H, 5.12; N, 7.48.

Ejemplo 4

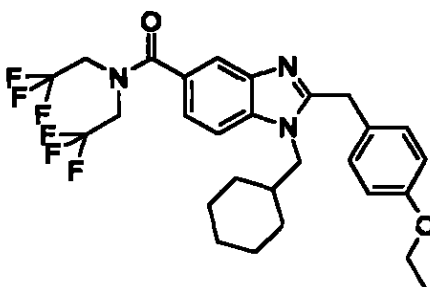
1-(ciclopropilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario **23** (77 mg, 0.210 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (42 mg, 0.210 mmol) y polvo de zinc (14 mg, 0.210 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado usando HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 74 mg (73%); ¹H NMR (CD₃OD) 0.47 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (t, J = 6.93Hz, 3H), 4.02 (q, J = 6.90Hz, 2H), 4.37 (m, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.50Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.40Hz, 1H); MS (ESI) 514.22 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₅H₂₅N₃O₂F₆ + 1.0 TFA + 0.1 H₂O: C, 51.53; H, 4.20; N, 6.67. Encontrado: C, 51.49; H, 4.18; N, 6.55.

Ejemplo 5

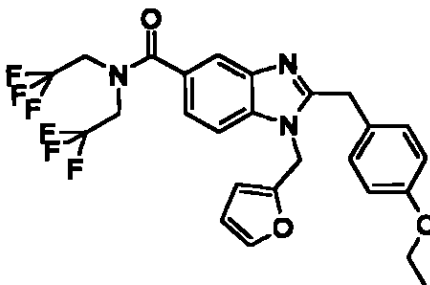
1-(ciclohexilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario **24** (95 mg, 0.227 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (50 mg, 0.250 mmol) y polvo de zinc (16 mg, 0.250 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado usando HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 72 mg (48%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.12 (m, 5H), 1.36 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.030Hz, 2H), 4.23 (d, J = 7.62Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.59 Hz, 1H); MS (ESI) 556.47 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₃₁N₃O₂F₆ + 0.9 TFA + 0.2 H₂O: C, 54.09; H, 4.92; N, 6.35. Encontrado: C, 54.12; H, 4.74; N, 6.20.

Ejemplo 6

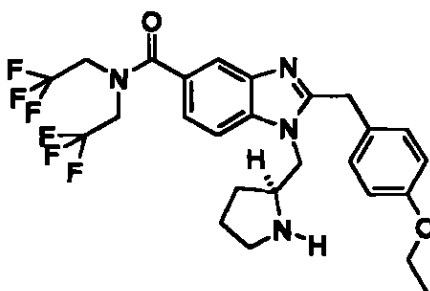
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 25 (106 mg, 0.270 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (59 mg, 0.297 mmol) y polvo de zinc (19 mg, 0.297 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado usando HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 78 mg (45%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.34 (t, J = 7.03Hz, 3H), 3.98 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.31 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.59Hz, 1H); MS (ESI) 540.38 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₃N₃O₃F₆ + 0.4 TFA; C, 55.02; H, 4.03; N, 7.15. Encontrado: C, 55.22; H, 4.21; N, 6.75.

Ejemplo 7

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

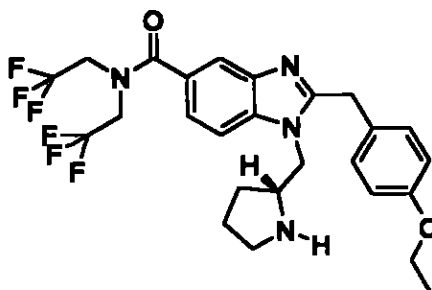


Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 27 (210 mg, 0.420 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (85 mg, 0.420 mmol) y polvo de zinc (27 mg, 0.420 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto

fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 95 mg (35%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.35 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6.84Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.49Hz, 1H), 7.76 (m, 2H); MS (ESI) 543.44 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₈N₄O₂F₈ + 2.2 TFA + 0.3 H₂O; C, 45.71; H, 3.89; N, 7.01. Encontrado: C, 45.64; H, 3.74; N, 7.30.

Ejemplo 8

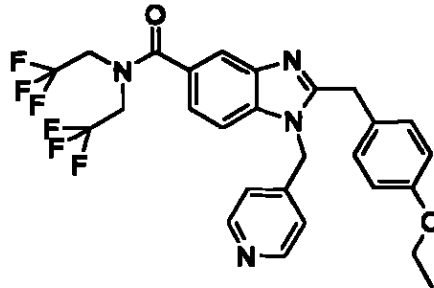
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 26 (150 mg, 0.301 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (60 mg, 0.301 mmol) y polvo de zinc (20 mg, 0.301 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 83 mg (42%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.35 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6.84Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.49Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.40Hz, 1H); MS (ESI) 543.44 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₈N₄O₂F₈ + 2.2 TFA + 0.4 H₂O; C, 45.61; H, 3.90; N, 7.00. Encontrado: C, 45.57; H, 3.74; N, 7.30.

Ejemplo 9

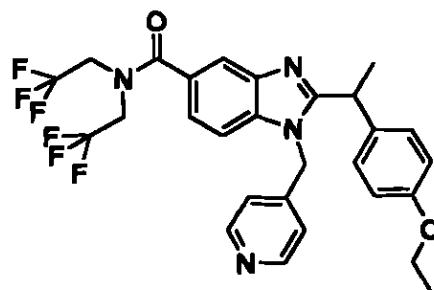
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 28 (130 mg, 0.320 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (70 mg, 0.352 mmol) y polvo de zinc (23 mg, 0.352 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 30 mg (15%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.30 (t, J = 7.03Hz, 3H), 3.88 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6.84Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.62 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.66Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.52 (brs, 2H); MS (ESI) 551.43 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₇H₂₄N₄O₂F₆ + 2.5 TFA; C, 46.00; H, 3.20; N, 6.71. Encontrado: C, 46.17; H, 3.31; N, 6.63.

Ejemplo 10

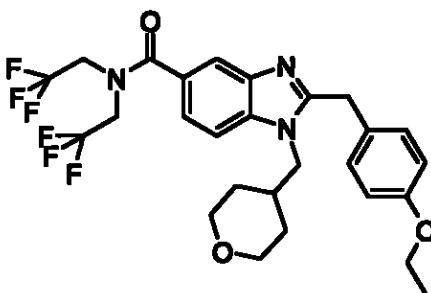
2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 28 (78 mg, 0.193 mmol), 4-etoxi- α -metil-fenilacetil cloruro (45 mg, 0.231 mmol) y polvo de zinc (15 mg, 0.231 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 16 mg (15%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.29 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.77 (d, J = 7.03Hz, 3H), 3.85 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.37 (m, 5H), 4.50 (m, 1H), 5.67 (d, J = 18.75Hz, 1H), 5.82 (d, J = 18.75Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.79Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.79Hz, 2H), 7.05 (d, J = 6.25Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.40 (brs, 2H); MS (ESI) 565.43 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₈N₄O₂F₆ + 1.6 TFA; C, 50.17; H, 3.72; N, 7.50. Encontrado: C, 50.20; H, 3.71; N, 7.44.

Ejemplo 11

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

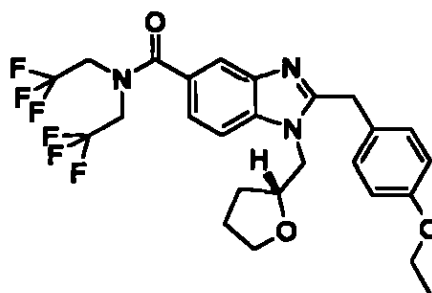


Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 29 (75 mg, 0.181 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (40 mg, 0.199 mmol) y polvo de zinc (13 mg, 0.199 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-60%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 70 mg (58%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.38 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.47 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.03 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.33 (d, J = 7.62Hz, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.49Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.40Hz, 1H); MS (ESI) 558.48 (MH⁺); Anál. Calc. Para

$C_{27}H_{29}N_3O_3F_6 + 1.2 \text{ TFA} + 0.2 \text{ H}_2\text{O}$; C, 50.59; H, 4.42; N, 6.02. Encontrado: C, 50.54; H, 4.47; N, 6.00.

Ejemplo 12

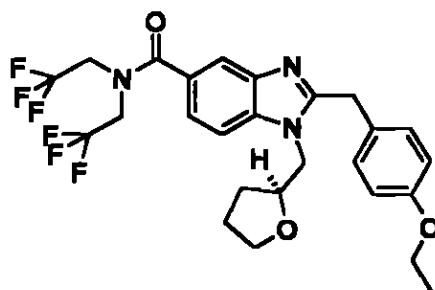
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-tetrahidro-2-furani]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 30 (88 mg, 0.220 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (48 mg, 0.242 mmol) y polvo de zinc (16 mg, 0.242 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH_3CN 10-60%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 70 mg (50%); ¹H NMR (CD_3OD) 1.38 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.72 (q, J = 7.23Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.42Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.36 (br s, 4H), 4.52 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.59Hz, 1H); MS (ESI) 544.45 (MH⁺); Anál. Calc. Para $C_{28}H_{27}N_3O_3F_6 + 1.4 \text{ TFA} + 0.2 \text{ H}_2\text{O}$; C, 48.95; H, 4.11; N, 5.95. Encontrado: C, 48.95; H, 3.93; N, 6.00.

Ejemplo 13

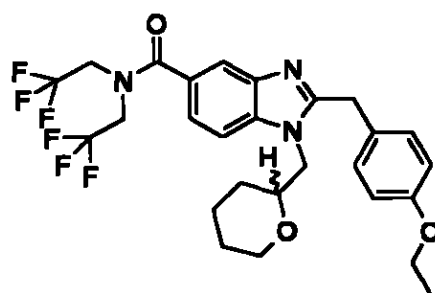
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*S*)-tetrahidro-2-furani]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 31 (85 mg, 0.212 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (46 mg, 0.233 mmol) y polvo de zinc (15 mg, 0.233 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-60%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 70 mg (50%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.38 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.72 (q, J = 7.23Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.42Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.38 (brs, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.66 (d, 1H), 6.98 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.59Hz, 1H); MS (ESI) 544.45 (MH⁺); Anál. Calc. Para C₂₈H₂₇N₃O₃F₆ + 1.4 TFA + 0.1 H₂O; C, 49.07; H, 4.09; N, 5.96. Encontrado: C, 49.08; H, 4.05; N, 6.11.

Ejemplo 14

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

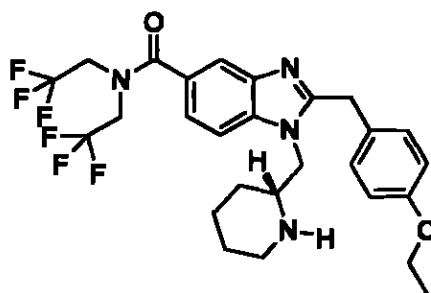


Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 32 (93 mg, 0.225 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (49 mg, 0.248 mmol) y polvo de zinc (16 mg, 0.248 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-60%/H₂O

y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 58 mg (38%); ^1H NMR (CD_3OD) 1.38 (t, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H), 4.30 (brs, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) 558.53 (MH $^+$); Anál. Calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6 + 1.6$ TFA; C, 49.02; H, 4.17; N, 5.68. Encontrado: C, 49.12; H, 4.05; N, 5.81.

Ejemplo 15

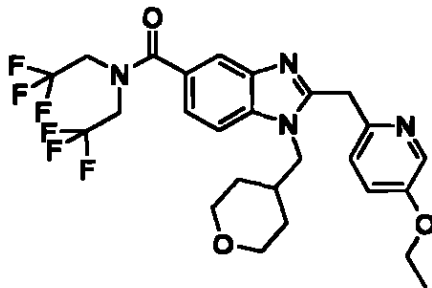
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2R)-2-piperidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 3**, usando el intermediario 33 (261 mg, 0.509 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (101 mg, 0.509 mmol) y polvo de zinc (33 mg, 0.509 mmol) en 5 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH_3CN 10-60%/H $_2\text{O}$ y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 121 mg (35%); ^1H NMR (CD_3OD) 1.37 (t, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (brd, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H), 4.40 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.79\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) 557.47 (MH $^+$); Anál. Calc. Para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6 + 2.1$ TFA + 0.2 H $_2\text{O}$; C, 46.87; H, 4.10; N, 7.01. Encontrado: C, 46.80; H, 3.90; N, 7.18.

Ejemplo 16

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

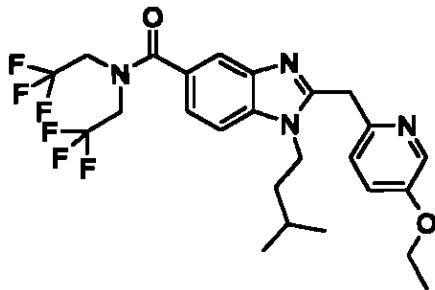


3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida (150 mg, 0.363 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HATU) (151 mg, 0.399 mmol) y ácido 5-etoxi-2-piridilacético (72 mg, 0.399 mmol) se agitaron en DMF (5 mL) que contiene diisopropiletilamina (DIPEA) (0.095 mL, 0.545 mmol) a TA por 3 h. El solvente fue concentrado y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y, secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 mL). Se agregó una cantidad catalítica de HCl concentrado (11.6 M) y la solución se agitó a 85°C por 3 h. El solvente fue concentrado y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y, secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 131 mg (54%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.42 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.51 (m, 5H), 2.14 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.90 (d, J = 10.94 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.40 (m, 7H), 4.76 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (ESI) 559.48 (MH⁺); Anál. Calc. para C₂₈H₂₈N₄O₃F₆ + 1.6 TFA; C, 47.33; H, 4.03; N, 7.56. Encontrado: C, 47.31; H, 4.08; N, 7.60.

64
123

Ejemplo 17

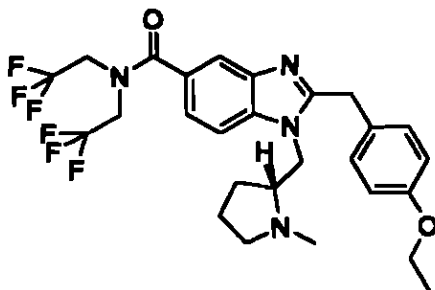
2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-(3-metilbutil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el intermediario 21 (180 mg, 0.469 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HATU) (196 mg, 0.516 mmol) y ácido 5-etoxi-2-diridilacético (93 mg, 0.516 mmol) se agitaron en DMF (5 mL) que contiene diisopropiletilamina (DIPEA) (0.125 mL, 0.704 mmol). El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 208 mg (69%). ¹H NMR (CD₃OD) 0.97 (d, J = 6.44 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.42 (m, 8H), 7.47 (m, 1H), 7.51(d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.20 (s, 1H); MS (ESI) 531.48 (MH⁺); Anál. Calc. para C₂₅H₂₈N₄O₂F₆ + 0.8 TFA + 0.1 H₂O; C, 51.24; H, 4.69; N, 8.99. Encontrado: C, 51.30; H, 4.63; N, 8.90.

Ejemplo 18

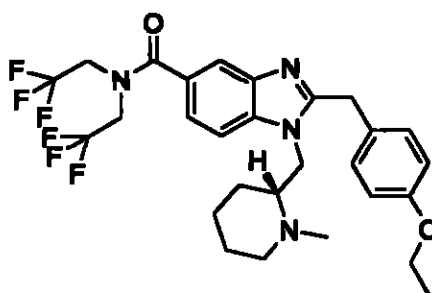
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2R)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



El 1,1-dimetil éster del ácido 2-[[[2-amino-4-[[bis-(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]fenil]amino]metil]-(2*R*)-1-pirrolidincarboxílico (80 mg, 0.161 mmol), 4-etoxifenilacetil cloruro (32 mg, 0.161 mg) y polvo de zinc (11 mg, 0.161 mmol) se agitaron en 1,2-dicloroetano (3 mL) a TA por 30 min. Se agregó una cantidad catalítica de HCl concentrado (11.6 M) y la solución se agitó a 85°C durante la noche. La solución se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en MeOH (3 mL) que contiene unas pocas gotas de ácido acético y HCHO al 37%/H₂O (1 mL, exceso), seguido por NaCNBH₃ (12 mg, 0.193 mmol). La solución se agitó a TA por 1 h. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 21 mg (20%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.36 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H); MS (ESI) 557.50 (MH⁺); Anál. Calc. para C₂₇H₃₀N₄O₂F₆ + 3.0 TFA + 0.9 H₂O; C, 43.33; H, 3.83; N, 6.12. Encontrado: C, 43.33; H, 3.75; N, 6.20.

Ejemplo 19

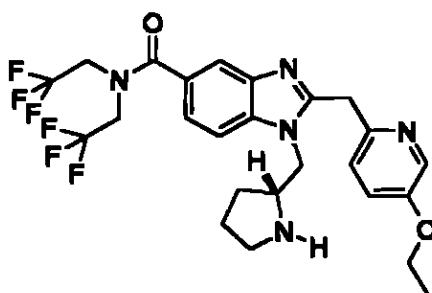
2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[[[(2*R*)-1-metil-2-piperidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



La 2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2R)-2-piperidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (sal de TFA) (50 mg, 0.637 mmol) se disolvió en 5 mL de THF que contiene unas pocas gotas de ácido acético glacial y un exceso de HCHO al 37%/H₂O (1 mL). Se agregó NaBH(OAc)₃ (27 mg, 1.27 mmol) y la solución se agitó a TA por 1 h. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 32 mg (74%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.20 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.39 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H); MS (ESI) 571.55 (MH⁺); Anál. Calc. para C₂₈H₃₂N₄O₂F₆ + 1.5 TFA + 0.2 H₂O; C, 49.96; H, 4.59; N, 7.52. Encontrado: C, 49.97; H, 4.55; N, 7.59.

Ejemplo 20

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

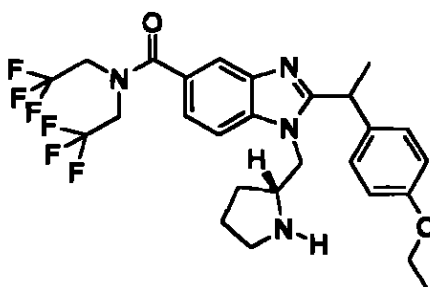


Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el intermediario 26 (145 mg, 0.291 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio (HATU) (125 mg, 0.320 mmol) y ácido 5-etoxi-2-piridilacético (60 mg, 0.320 mmol) se agitaron en DMF (5 mL) que contiene diisopropiletilamina (DIPEA) (0.085 mL, 0.495 mmol). El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 96 mg (43%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.40 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.39

(m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.36 (m, 6H), 4.82 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H); MS (ESI) 544.45 (MH⁺); Anál. Calc. para C₂₅H₂₇N₅O₂F₆ + 2.2 TFA + 0.2 H₂O; C, 44.25; H, 3.74; N, 8.78. Encontrado: C, 44.22; H, 3.77; N, 8.78.

Ejemplo 21

2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



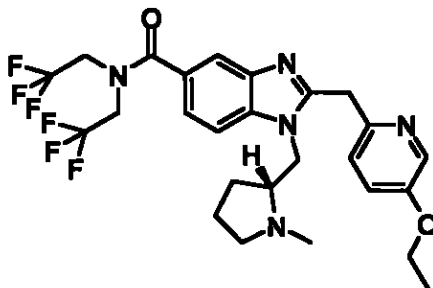
Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 3, usando el intermediario 26 (100 mg, 0.200 mmol), 4-etoxi- α -metil-fenilacetil cloruro (46 mg, 0.230 mmol) y polvo de zinc (15 mg, 0.231 mmol) en 3 mL de 1,2-dicloroetano. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 25 mg (19%); ¹H NMR (CD₃OD) 1.32 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.77 (d, J = 7.03 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.98 (q, J = 7.03Hz, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI) 557.49 (MH⁺).

Ejemplo 22

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2R)-1-metil-2-piperidinil]metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

Ejemplo 23

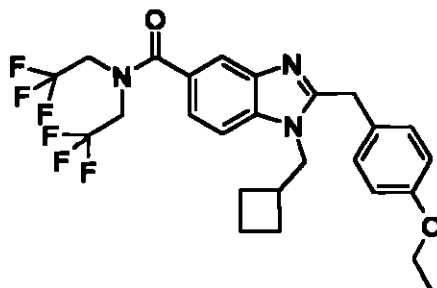
2-[[5-etoxi-2-piridinil]metil]-1-[[[(2*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida



El intermediario 26 (101 mg, 0.245 mmol), HATU (112 mg, 0.294 mmol) y clorhidrato del ácido 5-etoxi-2-piridilacético (65 mg, 0.294 mmol) se agitaron en DMF (5 mL) que contiene DIPEA (0.090 mL, 0.490 mmol) a TA por 3 h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 mL). Se agregó una cantidad catalítica de HCl concentrado (11.6 M) y luego la solución se agitó a 80°C por 5 h. La solución fue enfriada a TA y luego se diluyó con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 86 mg (45%). ¹H NMR (CD₃OD) 1.39 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.12 (q, J = 6.90Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.36 (brs, 5H), 4.81 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.50Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); MS (ESI) 558.19 (MH⁺).

Ejemplo 24

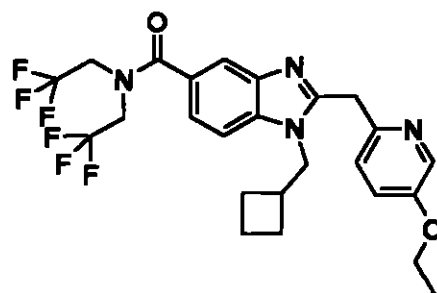
1-(ciclobutilmetil)-2-(4-etoxibenil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **intermediario 36** (113 mg, 0.295 mmol), **ácido 4-etoxifenilacético** (58 mg, 0.325 mmol), HATU (123 mg, 0.325 mmol) y DIPEA (0.075 mL, 0.443 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 118 mg (62%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35 (t, J = 6.84 Hz, 3H), 1.86 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.47 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 1H); MS (ESI) 528.1 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₈H₂₇N₃O₂F₆ + 0.6TFA + 0.4H₂O: C, 54.17; H, 4.75; N, 6.97. Encontrado: C, 54.08; H, 4.69; N, 6.96.

Ejemplo 25

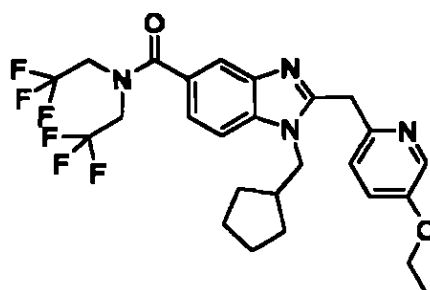
1-(ciclobutilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **intermediario 36** (116 mg, 0.310 mmol), clorhidrato de ácido 5-etoxi-2-piridilacético (75 mg, 0.341 mmol), HATU (130 mg, 0.341 mmol) y DIPEA (0.110 mL, 0.620 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 135 mg (68%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.87 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 4.11 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 4.37 (brs, 4H), 4.51 (d, J = 7.23 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 7.23 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.78 (s, J = 1H), 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.54 Hz, 1H); MS (ESI) 529.1 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₅H₂₉N₄O₂F₈ + 1.5TFA + 0.2H₂O: C, 47.83; H, 4.00; N, 7.97. Encontrado: C, 47.80; H, 4.05; N, 7.93.

Ejemplo 26

1-(ciclopentilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-yl)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

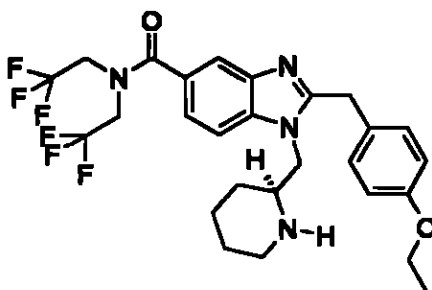


Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **intermediario 37** (129 mg, 0.324 mmol), clorhidrato de ácido 5-etoxi-2-piridilacético (78 mg, 0.356 mmol), HATU (135 mg, 0.356 mmol) y DIPEA (0.115 mL, 0.648 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 155 mg (73%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.30 (m, 2H), 1.40 (t, J = 6.83 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.43 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H); MS (ESI) 543.1 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₈H₂₈N₄O₂F₈ + 1.1TFA: C, 50.71; H, 4.39; N, 8.39. Encontrado: C, 50.76; H, 4.11; N, 8.36.

12
131

Ejemplo 27

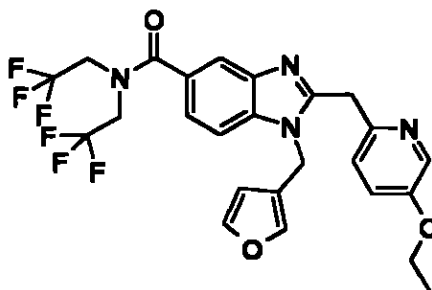
2-(4-etoxibencil)-1-[(2S)-piperidin-2-ilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **Intermediario 36** (138 mg, 0.269 mmol), ácido 4-etoxifenilacético (53 mg, 0.296 mmol), HATU (112 mg, 0.296 mmol) y DIPEA (0.050 mL, 0.404 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 117 mg (65%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36 (t, J = 6.83 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.39 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.40 Hz, 1H); MS (ESI) 557.1 (MH⁺).

Ejemplo 28

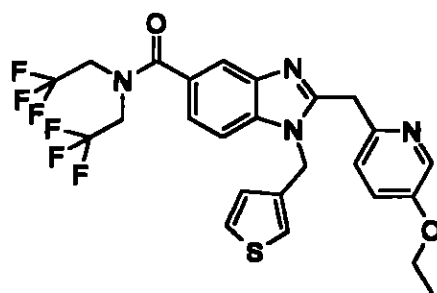
2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-furilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando 3-amino-4-[(3-furilmetil)amino]-*N,N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (80 mg, 0.202 mmol), clorhidrato de ácido 5-etoxi-2-piridilacético (48 mg, 0.222 mmol), HATU (85 mg, 0.222 mmol) y DIPEA (0.053 mL, 0.303 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 55 mg (42%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 4.11 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H); MS (ESI) 541.1 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₅H₂₂N₄O₃F₆ + 1.2TFA + 0.1 H₂O: C, 48.46; H, 3.47; N, 8.25. Encontrado: C, 48.50; H, 3.44; N, 8.27.

Ejemplo 29

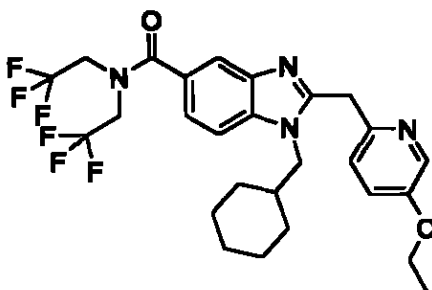
2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-tienilmetil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando 3-amino-4-[(3-tienilmetil)amino]-*N,N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (125 mg, 0.303 mmol), clorhidrato de ácido 5-etoxi-2-piridilacético (73 mg, 0.333 mmol), HATU (127 mg, 0.333 mmol) y DIPEA (0.105 mL, 0.606 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 137 mg (67%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.38 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 4.07 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.86 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); MS (ESI) 557.0 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₅H₂₂N₄O₂SF₆ + 0.7 TFA + 0.5 H₂O: C, 49.13; H, 3.70; N, 8.68. Encontrado: C, 49.08; H, 3.75; N, 8.65.

Ejemplo 30

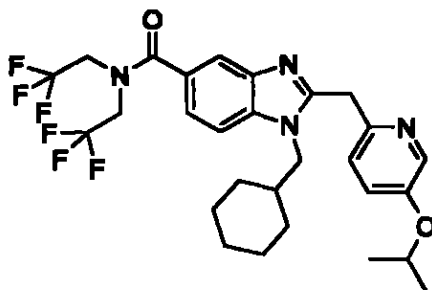
1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Seguendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **intermediario 24** (111 mg, 0.270 mmol), clorhidrato de ácido 5-etoxi-2-piridilacético (65 mg, 0.297 mmol), HATU (113 mg, 0.297 mmol) y DIPEA (0.120 mL, 0.675 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 109 mg (60%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.12 (m, 5H), 1.38 (t, J = 6.93 Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 4.10 (q, J = 6.90 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.70 (d, J = 7.23 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 1.37, 8.59 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.73 Hz, 1H); MS (ESI) 556.7 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₇H₃₀N₄O₂F₆ + 2.1TFA + 0.1 H₂O: C, 46.97; H, 4.08; N, 7.02. Encontrado: C, 46.95; H, 4.12; N, 7.07.

Ejemplo 31

1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-isopropoxipiridin-2-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

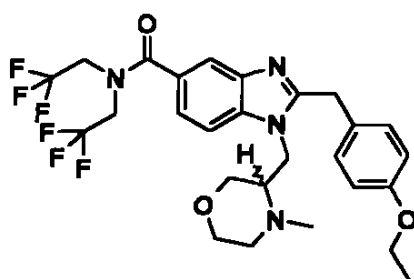


75
134

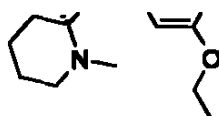
Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 16**, usando el **intermediario 24** (140 mg, 0.340 mmol), clorhidrato de ácido 4-isopropoxi-2-piridilacético · 2LiCl (120 mg, 0.374 mmol), HATU (145 mg, 0.374 mmol) y DIPEA (0.175 mL, 1.02 mmol) en 5 mL de DMF. El producto final deshidratado fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 20-80%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 80 mg (35%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10 (m, 6H), 1.30 (d, J = 6.05 Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 4.23 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 1.37, 8.40 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H); MS (ESI) 571.2 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₈H₃₂N₄O₂F₈ + 0.6TFA + 0.2 H₂O: C, 54.58; H, 5.18; N, 8.72. Encontrado: C, 54.55; H, 5.18; N, 8.67.

Ejemplo 32

2-(4-etoxibencil)-1-[(4-metilmorfolin-3-Il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



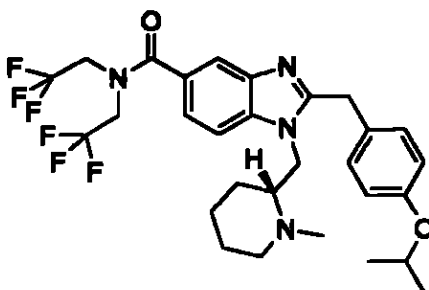
Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 22**, usando el **intermediario 34** (135 mg, 0.262 mmol), ácido 4-etoxifenilacético (57 mg, 0.314 mmol), HATU (120 mg, 0.314 mmol) y DIPEA (0.094 mL, 0.524 mmol) en 5 mL de DMF. El paso de aminación reductiva se realizó NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0.525 mmol) en 5 mL de THF. El producto final fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH₃CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 103 mg (57%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.34 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.75



Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 22**, usando el **Intermediario 35** (288 mg, 0.561 mmol), ácido 4-etoxifenilacético (120 mg, 0.673 mmol), HATU (255 mg, 0.673 mmol) y DIPEA (0.145 mL, 0.842 mmol) en 10 mL de DMF. El paso de aminación reductiva se realizó usando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235 mg, 1.12 mmol) en 5 mL de THF. El producto final fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH_3CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 257 mg (67%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.21 (m, 1H), 1.34 (t, J = 6.93 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.37 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); MS (ESI) 571.2 (MH⁺); Anál. Calc para C₂₈H₃₂N₄O₂F₈ + 1.8 TFA + 0.3 H₂O: C, 47.07; H, 4.24; N, 6.78. Encontrado: C, 47.03; H, 4.20; N, 6.93.

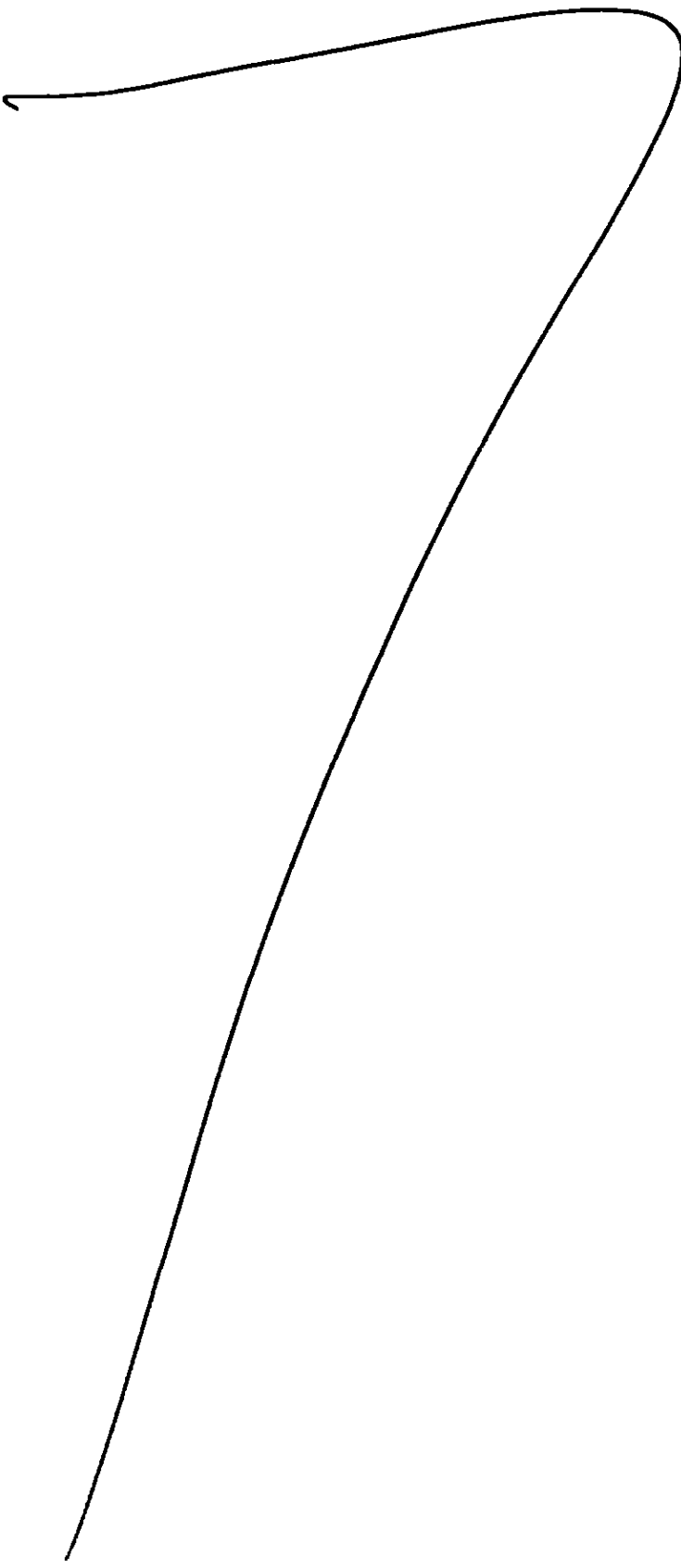
Ejemplo 36

2-(4-Isopropoxibencil)-1-[[[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



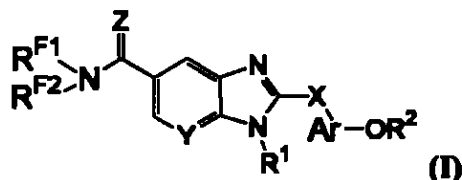
Siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 22**, usando el **intermediario 33** (124 mg, 0.242 mmol), ácido 4-isopropoxifenilacético (52 mg, 0.266 mmol), HATU (102 mg, 0.266 mmol) y DIPEA (0.065 mL, 0.363 mmol) en 5 mL de DMF. El paso de aminación reductiva se realizó usando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (105 mg, 0.484 mmol) en 5 mL de THF. El producto final fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando CH_3CN 10-50%/H₂O y luego liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 112 mg (66%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.19 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.05 Hz, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 4.36 (m, 5H),

4.40 (s, 2H), 4.56 (dt, $J = 6.05$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.37, 8.59$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H); MS (ESI) 585.2 (MH⁺); Anál. Calc para $C_{28}H_{34}N_4O_2F_6 + 2.3$ TFA + 0.1 H₂O: C, 47.55; H, 4.34; N, 6.60. Encontrado: C, 47.51; H, 4.33; N, 6.74.



Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquino C_{2-10} ; alquino C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; y hidroxycarbil C_{1-10} amino;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alqueno C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} sustituido; alquino C_{2-6} ; alquino C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido.

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , y un grupo C_{1-6} divalente que junto con otro grupo C_{1-6} divalente forma una porción de un anillo;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente; y

Y es seleccionado de $-CH=$ y $-N=$;

2. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos seleccionados de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-CHO$, $-C(=O)-R'$ y $-OR'$, en donde R' es un alquilo C_{1-3} .

3. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente seleccionados de $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CHFCH_2F$, $-CHFCHF_2$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, y $-CH_2CH_2OCH_3$;

4. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos C_{1-6} que comprenden al menos 30% de flúor en peso y Z es $O=$.

5. El compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquenilo C_{2-10} ; alquenilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquinilo C_{2-10} ; alquinilo C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; heterocidil-alquilo C_{1-6} ; heterocidil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ;

aril sustituido-alquiloC₁₋₆; aril sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; heterocidil sustituido-alquiloC₁₋₆; heterocidil sustituido-C(=O)-alquiloC₁₋₆; y hidroxycarbilC₁₋₁₀amino;

R² es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido por al menos un flúor, alqueniloC₂₋₆; alqueniloC₂₋₆ sustituido por al menos un flúor, alquiniloC₂₋₆; alquiniloC₂₋₆ sustituido por al menos un flúor; cicloalquiloC₃₋₆; cicloalquiloC₃₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroariloC₅₋₆, y heteroariloC₅₋₆ sustituido;

R³, R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupo C₁₋₆ divalente que junto con otro grupo C₁₋₆ divalente forma una porción de un anillo; y

X es seleccionado de -NR⁶, -C(=O)-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, y -S(O)_n-, en donde n es 0, 1 o 2, en donde R⁶ y R⁷ son independientemente alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alcoxiC₁₋₆, -OH o -H.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde:

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆; alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆; aril-alquiloC₁₋₆; aril-alquiloC₁₋₆ con el arilo sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; R⁸R⁹NalquiloC₁₋₆; R⁸O-alquiloC₁₋₆; cicloalquil-alquiloC₁₋₆; heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆; heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆ con el heterocicloalquilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; alquilC₁₋₆arilo; alquilC₁₋₆-C(=O)-; ariloC₆₋₆-C(=O)-; heteroarilC₄₋₆-C(=O)-; heteroaril-alquiloC₁₋₆; heteroaril-alquiloC₁₋₆ con el heteroarilo de este sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, acetoximetilo, nitro y halógeno; y R^NalquiloC₁₋₆;

R² es seleccionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, cicloalquiloC₃₋₆, -CH₂CF₃, -CHF₂, -CF₃ y arilo;

R^N es un piridilo oxidado en donde el átomo de nitrógeno del anillo piridilo está en un estado oxidado (N⁺-O⁻);

Ar es seleccionado de un arileno; un heteroarileno; un arileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; y un heteroarileno sustituido por al menos un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; y

R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de -H y alquiloC₁₋₆.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde el arileno es *para*-arileno; y el heteroarileno es seleccionado del grupo de *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros y *meta*-heteroarileno de anillo de cinco miembros.

8. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde

R¹ es seleccionado de etilo, propilo, alilo, isopentilo, bencilo, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetil, 3-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, N-metil-3-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, 3-piperidilmetilo, 4-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, N-metil-3-piperidilmetilo, N-metil-4-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 3-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidropiranilmetilo, 3-tetrahidropiranilmetilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)metil, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metil, (5-(acetoximetil)-2-furanil)metilo, (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

R² es seleccionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo;

R^{F1} y R^{F2} son -CH₂CF₃ y Z es =O;

Ar es seleccionado de un *para*-arileno; un *para*-arileno sustituido con alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆; un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros; y un *para*-heteroarileno de anillo de seis miembros sustituido con un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí y alcoxiC₁₋₆.

9. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde

R^{F1} y R^{F2} son $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y Z es $\text{O}=\text{}$;

R^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Ar es seleccionado de *para*-fenileno y *para*-piridileno; y

X es seleccionado de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado de:

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(3-metilbutil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclopropilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(4-etoxifenil)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-(4-piridinilmetil)-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-tetrahidro-2-furanil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*S*)-tetrahidro-2-furanil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-2-piperidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-(3-metilbutil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

2-[(4-etoxifenil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-piperidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[1-(4-etoxifenil)etil]-1-[(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-piperidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxi-2-piridil)metil]-1-[(2*R*)-1-metil-2-pirrolidinil]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-2-(4-etoxibencil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclopentilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-furilmetil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-(3-tienilmetil)-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

1-(ciclohexilmetil)-2-[(5-isopropoxipiridin-2-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-
1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(4-metilmorfolin-3-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-
bencimidazol-5-carboxamida;

2-[(5-etoxipiridin-2-il)metil]-1-[(4-metilmorfolin-3-il)metil]-*N,N*-bis(2,2,2-
trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

2-(4-etoxibencil)-1-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-trifluoroetil)-
1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

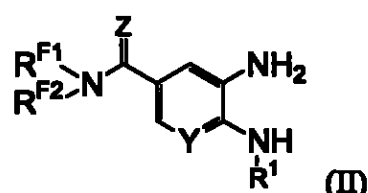
2-(4-isopropoxibencil)-1-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-*N,N*-bis(2,2,2-
trifluoroetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;

Y sales farmacéuticamente aceptables de este.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para producir un compuesto, que comprende el paso de la reacción de un compuesto representado por la formula (II) con $R^2OArXCOA$:



en donde

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

Z es seleccionado de O= y S=;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alqueno C_{2-10} ; alqueno C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; alquino C_{2-10} ; alquino C_{2-10} sustituido por al menos uno de halógeno, ciano, acetoximetilo y nitro; R^3R^4N -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; R^3O -alquilo C_{1-6} ; $R^3OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3C(=O)NR^3$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3CSO_2N(R^4)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; $R^3R^4NSO_2N(R^5)$ -alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; heterociclil-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-alquilo C_{1-6} ; aril sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-alquilo C_{1-6} ; heterociclil sustituido-C(=O)-alquilo C_{1-6} ; y hidroxycarbilo C_{1-10} amino;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido; alqueno C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} sustituido; alquino C_{2-6} ; alquino C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido.

R^3 , R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y un grupo C_{1-6} divalente que junto con otro grupo C_{1-6} divalente forma una porción de un anillo;

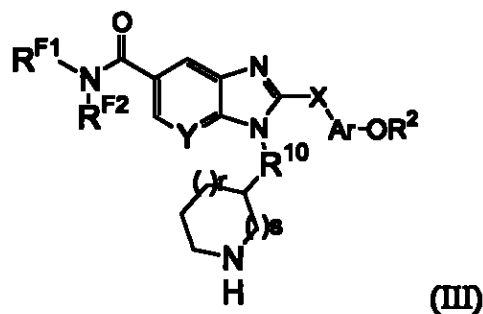
X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

A es seleccionado de $-OH$, $-Cl$, $-Br$, y $-I$;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente; y

Y es seleccionado de $-CH=$ y $-N=$;

14. Un método de producción de un compuesto que comprende el paso de la reacción de un compuesto representado por la formula (III) con formaldehído:



en donde

r y s son seleccionados de 0, 1 y 2;

R^{10} es seleccionado de alqueno C_{1-6} ; $-O-$, y $-NR^{11}-$, en donde R^{11} es un alquilo C_{1-6} ;

R^{F1} y R^{F2} son independientemente grupos que retiran electrones;

X es un grupo C_{1-10} divalente que separa grupos conectados a este por uno o dos átomos;

Ar es un grupo aromático C_{4-12} divalente;

R^2 es seleccionado de alquilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} sustituido; alquenilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido; alquinilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} sustituido; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido, arilo, arilo sustituido y heteroarilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} sustituido; y

Y es seleccionado de $-CH=$ y $-N=$;

145
148

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 95834776 89000090 Folios: 144
Fecha (MM): 2005-04-13 17:02:09
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES


Industria y Comercio
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]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X]
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X]

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 ☐ []
- ♦ 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 ☐ []

Claudio M. Nova
Firma Responsable

Fecha _____

Camara 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



149

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA2020
Bogotá, D.C.,

Folio 146

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
ASTRAZENECA ABOficio N°
12762

ASUNTO:	Radicación N°	05-34776
	Solicitud Internacional	PCT/SE2003/001604
	Fecha inicio fase nacional	16/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 MAYO 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia