



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-123380

21. EXPEDIENTE N°. 05-123380

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACION
Y EL USO DE LOS MISMOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 409/12 ; A61K 31/4184

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 5 FEB 2005

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y OFICINA
 Radicación: 05123300 00000000 Folios: 119
 Fecha (ANO): 2005-12-05 17:53:25
 Trámite: 011 PCT-PATENT 3/6 FASE NACI 411 PASENACI
 Dependencias 2000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-01-06

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 APODERADONombre: **ALICIA LLORED 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: Liu Ziping; Pagè Daniel; Walpole Christopher y Yang Hua.

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

Nacionalidad o Domicilio: Canadá

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/002430Fecha: 09/08/04Publicación Internacional No. WO 2004/108712 A1Fecha: 16/12/04

⑥

Título (54)

**"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,
PREPARACIÓN Y EL USO DE LOS MISMOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 409/12 ; A61K 31/4184 A61P 29/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

10/08/03

(31) Número de Solicitud

0301701-9

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 88.691Fecha: 17/11/05

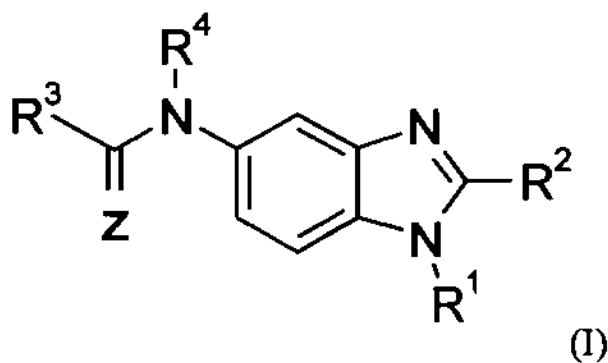
10

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 como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

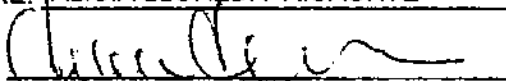
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

O.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05123300 00000000
Fecha (vto): 2005-12-05 17:53:26 Folios: 119
Tramite : 011 PCI-DIT-MT 378 : ASE MCCI 411 PRESEMIAC
Deendencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,691
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077333	17/11/2005	120.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400421	17/11/2005	32,832,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

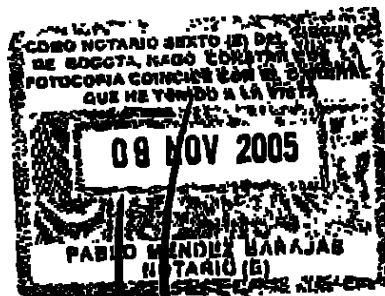
4

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 Lucia
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

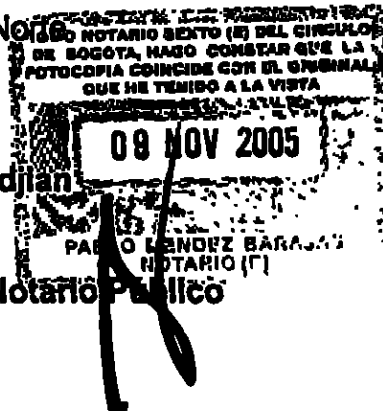

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

4

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 Haig 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
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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 Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

[illegible]

2516
 Mytilus Arcaeoides
 1900

COMO NOTAR? BENTOS (A DEL CIRCULO
DE SCOTIA, HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENIDO A LA VISTA

09 NOV 2005

PABLO REINDEZ PARAJAS
NOTARIO

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.

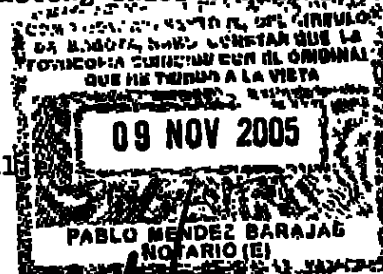
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

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,

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, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; 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 as valid and good all that said representatives and/or the 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 or 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

{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
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehammen 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
ostampado 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 a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje,

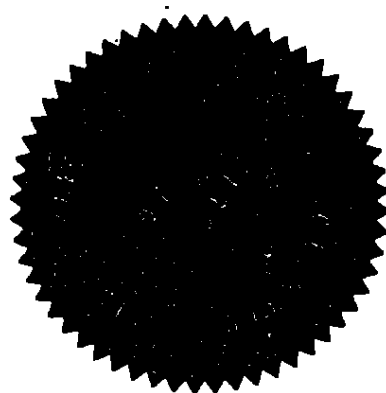
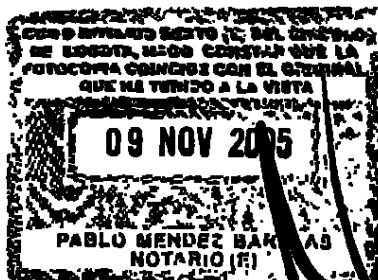
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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 articles
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.

J. H. Hsing
Notary Public

Wilkesbarre
Cheshire
England





F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



2

Expediente No		05123388	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	0
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

NO CONTIENE ARTE FINAL

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

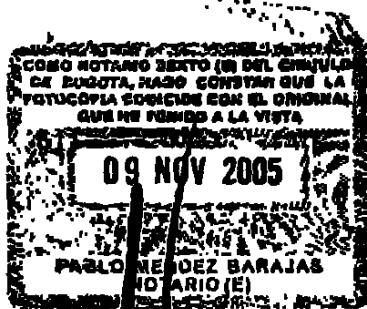
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Halyk Ekserdjian
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
5. at London/Londres
6. the/ce 02 August 2004
Certified/Attesté
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 to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/GB 2004/002430
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7: C07D 409/12 C07D 235/08 A61K 31/4184 A61P 29/00		
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		
Dato WPI, Dato CHEM ABS, BIOSIS		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EP-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato WPI, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/085866 A (WALPOLE CHRISTOPHER; CHENG YUN-XING (CA); YANG HUA (CA); TOMASZEWSKI) 31 de Octubre de 2002 (2002-10-31) todo el documento	1-13
X	— página 25	12, 13
X	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 de Diciembre de 1998 (1998-12-09) todo el documento	1-13
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
6 de Agosto de 2004	23/08/2004	
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 Lauro, P	

Folio 9 extracto
10 y 11 Hoja
G

11
11
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002430

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WILLITZER H y sus col.: "Síntesis y eficacia antiviral de derivados 5-ureido- y 5-tioureidobencimidazol sustituidos" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT BERLIN, DD, Vol. 33, No. 1, Enero 1978 (1978-01), Páginas 30-38, XP002209435 ISSN: 0031-7144 Tablas 6, 7	1-13
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291482 * BRN 838602 * resumen & KAMEL y sus col.: J. PRAKT. CHEM., vol. 31, 1966, páginas 100-105,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291483 * BRN 926470 * resumen & OSMAN: KOLOR. ERT., vol. 11, 1969, páginas 118,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291484 * BRN 311062 * resumen & PINNOW; WISKOTT: CHEM. VER., vol. 32, 1899, página 900,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291485 * BRN 189489 * resumen & FOSTER: J. CHEM. SOC., 1957 páginas 4687-8,	1
X	DE 23 00 521 A (MERCK & CO INC) 19 de Julio de 1973 (1973-07-19) ejemplos	1
	-/-	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002430

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291490 * BRN 316965 * resumen & V. WALTER; KESSLER: J. PRAK.CHEM., vol. 2, No. 74, 1906, página 198,	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, No. 07, 29 de Septiembre de 2000 (2000-09-29) & JP 2000 095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 4 de Abril de 2000 (2000-04-04) resumen	1-11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002430

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02085866	A	31-10-2002	BR	0208907 A	20-04-2004
			CA	2444381 A1	31-10-2002
			CZ	20032833 A3	12-05-2004
			EE	200300524 A	16-02-2004
			EP	1390350 A1	25-02-2004
			HU	0303825 A2	01-03-2004
			NO	20034665 A	10-12-2003
			WO	02085866 A1	31-10-2002
			US	2004116465 A1	17-06-2004
EP 0882718	A	09-12-1998	AU	722514 B2	03-08-2000
			AU	1209597 A	28-07-1997
			BR	9612434 A	28-12-1999
			EA	2357 B1	26-04-2002
			EP	0882718 A1	09-12-1998
			IL	124969 A	12-09-2002
			JP	3063162 B2	12-07-2000
			NZ	324834 A	30-11-2001
			US	6166219 A	26-12-2000
			CA	2241186 A1	28-06-1997
			CN	1211238 A	17-03-1999
			HU	9900625 A2	28-06-1999
			WO	9724334 A1	10-07-1997
			JP	2000159749 A	13-06-2000
			TR	9801249 T2	21-10-1998
			US	6352985 B1	05-03-2002
			ZA	9610918 A	08-07-1997
			AU	4400597 A	05-05-1998
			WO	9815530 A1	10-04-1998
			TW	548272 B	21-08-2003
			ZA	9708998 A	20-04-1998
DE 2300521	A	19-07-1973	US	3839347 A	01-10-1974
			AR	203004 A1	08-08-1975
			AT	321293 B	25-03-1975
			AU	464534 B2	28-08-1975
			AU	4996472 A	13-06-1974
			BE	793718 A1	05-07-1973
			BG	21028 A3	20-01-1976
			DD	103896 A5	12-02-1974
			DE	2300521 A1	19-07-1973
			ES	410408 A1	16-05-1976
			FR	2181654 A1	07-12-1973
			GB	1398051 A	18-06-1975
			JP	48076871 A	16-10-1973
			LU	66794 A1	18-07-1973
			NL	7216634 A	10-07-1973
			SU	502606 A3	05-02-1976
			ZA	7300093 A	28-08-1974
JP 2000095767	A	04-04-2000	NONE		

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/002430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 C07D235/08 A61K31/4184 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPD-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085866 A (WALPOLE CHRISTOPHER ; CHENG YUN-XING (CA); YANG HUA (CA); TOMASZEWSKI) 31 October 2002 (2002-10-31) the whole document	1-13
X	page 25	12, 13
X	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 December 1998 (1998-12-09) the whole document	1-13
	-/-	

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2004

Date of mailing of the international search report

23/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 5280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Normal Application No
PCT/GB2004/002430

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WILLITZER H ET AL: "Synthese und antivirale Wirksamkeit von substituierten 5-Ureido- und 5-Thioureidobenzimidazolderivaten" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 33, no. 1, January 1978 (1978-01), pages 30-38, XP002209435 ISSN: 0031-7144 tables 6,7	1-13
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291482 * BRN 838602 * abstract & KAMEL ET AL.: J. PRAKT. CHEM., vol. 31, 1966, pages 100-105,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291483 * BRN 926470 * abstract & OSMAN: KOLOR. ERT., vol. 11, 1969, page 118,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291484 * BRN 311062 * abstract & PINNOW; WISKOTT: CHEM. BER., vol. 32, 1899, page 900,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291485 * BRN 189489 * abstract & FOSTER: J. CHEM. SOC., 1957, pages 4687-8,	1
X	DE 23 00 521 A (MERCK & CO INC) 19 July 1973 (1973-07-19) examples	1
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Serial Application No
PCT/GB2004/002430

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002291490 * BRN 326965 * abstract & V. WALTER; KESSLER: J. PRAK.CHEM., vol. 2, no. 74, 1906, page 198,	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 07, 29 September 2000 (2000-09-29) & JP 2000 095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 4 April 2000 (2000-04-04) abstract	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB2004/002430

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085866	A	31-10-2002	BR 0208907 A CA 2444381 A1 CZ 20032833 A3 EE 200300524 A EP 1390350 A1 HU 0303825 A2 NO 20034665 A WO 02085866 A1 US 2004116465 A1	20-04-2004 31-10-2002 12-05-2004 16-02-2004 25-02-2004 01-03-2004 10-12-2003 31-10-2002 17-06-2004
EP 0882718	A	09-12-1998	AU 722514 B2 AU 1209597 A BR 9612434 A EA 2357 B1 EP 0882718 A1 IL 124969 A JP 3063162 B2 NZ 324834 A US 6166219 A CA 2241186 A1 CN 1211238 A HU 9900625 A2 WO 9724334 A1 JP 2000159749 A TR 9801249 T2 US 6352985 B1 ZA 9610918 A AU 4400597 A WO 9815530 A1 TW 548272 B ZA 9708998 A	03-08-2000 28-07-1997 28-12-1999 25-04-2002 09-12-1998 12-09-2002 12-07-2000 30-11-2001 26-12-2000 28-06-1997 17-03-1999 28-06-1999 10-07-1997 13-06-2000 21-10-1998 05-03-2002 08-07-1997 05-05-1998 16-04-1998 21-08-2003 20-04-1998
DE 2300521	A	19-07-1973	US 3839347 A AR 203004 A1 AT 321293 B AU 464534 B2 AU 4996472 A BE 793718 A1 BG 21028 A3 DD 103896 A5 DE 2300521 A1 ES 410408 A1 FR 2181654 A1 GB 1398051 A JP 48076871 A LU 66794 A1 NL 7216634 A SU 502606 A3 ZA 7300093 A	01-10-1974 08-08-1975 25-03-1975 28-08-1975 13-06-1974 05-07-1973 20-01-1976 12-02-1974 19-07-1973 16-05-1976 07-12-1973 18-06-1975 16-10-1973 18-07-1973 10-07-1973 05-02-1976 28-08-1974
JP 2000095767	A	04-04-2000	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Diciembre de 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/108712 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 409/12,
235/08, A61K 31/4184, A61P 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2004/002430

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Junio de 2004
(09.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0301701-9 10 de Junio de 2003 (10.06.2003) GB

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

(71) Solicitante (para MG solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, Londres, Greater Londres W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

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

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

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

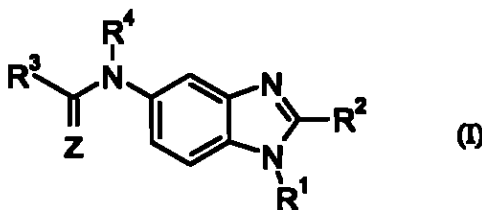
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), 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: "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN Y EL USO DE LOS MISMOS"



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde R1, R2, R3, R4 y Z son como se definen en la descripción, así como también la preparación de las sales y de las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Estos son útiles en terapia, particularmente en el manejo del dolor.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 December 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/108712 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 409/12,**
235/08, A61K 31/4184, A61P 29/00

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

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/002430

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

(22) International Filing Date: 9 June 2004 (09.06.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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:
0301701-9 10 June 2003 (10.06.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

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

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THEM, PREPARATION THEREOF AND USES THEREOF



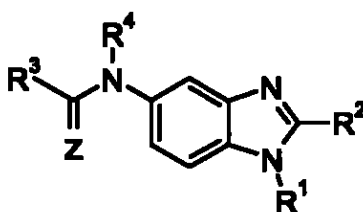
(57) Abstract: Compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein R1, R2, R3, R4 and Z are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

WO 2004/108712 A1

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



I

en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

10 R^1 es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquíniloC₂₋₁₀, R^5R^6N -alquiloC₁₋₈, R^5O -alquiloC₁₋₈, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquiloC₁₋₈, $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquiloC₁₋₈, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquiloC₁₋₈, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquiloC₁₋₈, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterociclilo C₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquíniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ ó heterociclilo C₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R^1 , es

sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

en donde R^5 , R^6 y R^7 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 R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de un anillo; y

R^3 es seleccionado de R^6 , R^6O -, y R^6R^9N ;

Cada uno de R^4 , R^8 y R^9 es seleccionado de manera independiente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^4 , R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , o el grupo C_{1-8} divalente, es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino.

2. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, R⁵R⁶N-, alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₆, heterocicliloC₃₋₆ ó heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y alqueniloC₂₋₆;

R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-, fenilo y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, fenilo ó heterocicloalquiloC₃₋₆ empleado en la definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

R^3 es seleccionado de R^6 , R^6O- , R^6HN- y R^6R^6N- ;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-8} ,
 5 alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} y alqueno C_{2-8} .

10

3. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

Z es $O=$;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , R^5R^6N -alquilo C_{1-4} , R^5O -alquilo C_{1-4} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ,
 15 cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -; en donde dicho alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , R^5R^6N -alquilo C_{1-4} , R^5O -alquilo C_{1-4} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-4} ,
 20 heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} ó heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ - empleado en la definición de R^1 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

25 R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , R^5R^6N -, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -

alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo en donde dicho
 alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-
 alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo empleado en la
 definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos
 5 seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil, y -
 NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y
 alqueniloC₂₋₆; y

R³ es seleccionado de R⁸, R⁸O-, R⁸HN- y R⁸R⁹N-;

10 R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₆,
 alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₅,
 fenilo, heterocicliloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, y fenil-alquiloC₁₋₄, en donde dicho alquilo
 C₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₅,
 fenilo, heterocicliloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, ó fenil-alquiloC₁₋₄ es sustituido
 15 opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano,
 metoxi, metilo y etilo; y

R⁴ es seleccionado de -H y alquiloC₁₋₄.

4. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

20 Z es O=;

R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo,
 ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo,
 bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi,
 ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-
 25 morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetil, 2-pirrolidilmetilo, N-
 metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo,

(2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metil), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolil);

R² es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-
5 piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxi-2-propilo y N-morfolinilo;

R³ es seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, naftalenilo, isopropilamino y 2-tienilo; y

R⁴ es seleccionado de -H, metilo y etilo.

10

5. Un compuesto seleccionado de:

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiltiofen-2-carboxamida,

15

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2,2-trimetilpropanamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2-dimetilpropanamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,3-dimetilbutanamida,

20

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-isopropil-*N*-metilúrea,

N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida,

25

N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-isopropilúrea,

***N*-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2,2-dimetilbutanamida,**

***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida,**

***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida,**

5 ***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2,2-**

dimetilpropanamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el empleo como un medicamento.

10

7. El empleo de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor

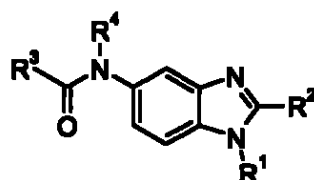
15 8. El empleo de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la ansiedad.

20 9. El empleo de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiavasculares.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

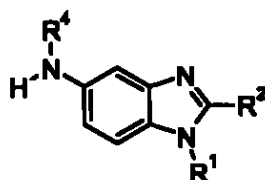
11. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende la etapa de administrar a dicho animal que requiere de tal terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula II,



II

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III,



III

con un compuesto de $R^3C(=O)X$ para formar el compuesto de la fórmula II,

en donde

X es seleccionado de -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃ y -OCH₂CH₃;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alquenoC₂₋₁₀, alquinoC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈,

R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈.

$R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N(-R^6)$ -, $R^5R^6NS(=O)_2$ -, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -,
 5 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R^5R^6N -, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ ó heterocicloalquiloC₃₋₈ empleado en la definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

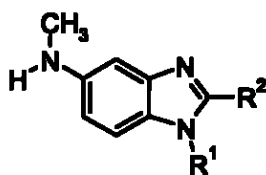
en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupo C₁₋₈ divalente que unido con otro R⁵, R⁶ ó R⁷ divalente forma una porción de anillo;

R³ es seleccionado de R⁶, R⁶O-, R⁶NH-, R⁶R⁹N-;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} ,
 5 fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

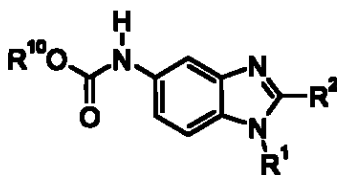
R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} y alquenilo C_{2-8} .

10 13. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula IV



IV

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



15

V

con un agente reductor seleccionado de AlH_3 , $NaBH_4$, $NaBH(O-iPr)_3$, y $LiAlH_4$, en donde

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -
 20 alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NS(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ,
 6, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -alquilo C_{1-8} , $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)$ -alquilo C_{1-8} ,
 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} .

8, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
 alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-,
 R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-,
 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀,
 5 cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho
 alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
 alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀
 10 amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
 heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es
 sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y R⁵R⁶N-;

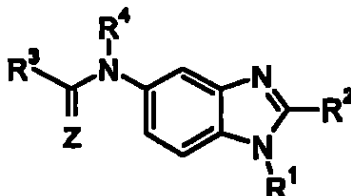
R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
 alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-
 15 alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-,
 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀,
 alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈,
 cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈,
 20 heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ ó heterocicloalquiloC₃₋₈ empleado en la definición de
 R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H,
 alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupo C₁₋₈ divalente que unido con
 otro R⁵, R⁶ ó R⁷ divalente forma una porción de anillo ; y

25 R¹⁰ es seleccionado de -H, alquiloC₁₋₈, y alqueniloC₁₋₈.

What is claimed is:

1. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



5

I

wherein

Z is selected from O= and S=;

- R¹ is selected from C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, R⁵R⁶N-C₁₋₆alkyl, R⁵O-C₁₋₆alkyl, R⁵C(=O)N(-R⁶)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NS(=O)₂-C₁₋₆alkyl, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₀hydrocarbylamino, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-; wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₀hydrocarbylamino, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heterocyclyl or C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)- used in defining R¹ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and -NR⁵R⁶;
- R² is selected from the group consisting of C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, R⁵R⁶N-, C₃₋₆heteroaryl, C₆₋₁₀aryl and C₃₋₆heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heteroaryl, C₆₋₁₀aryl or C₃₋₆heterocycloalkyl used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and -NR⁵R⁶;

- 39 -

wherein R^5 , R^6 and R^7 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 R^5 , R^6 or R^7 forms a portion of a ring; and

R^3 is selected from R^8 , R^8O- , and R^8R^9N- ;

- 5 each of R^4 , R^8 and R^9 is independently selected from -H, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, and a divalent C_{1-6} group that together with another divalent group selected from R^4 , R^8 and R^9 forms a portion of a ring, wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, C_{6-10} aryl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, or divalent C_{1-6} group is
- 10 optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein

- 15 Z is O=;

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $R^5R^6N-C_{1-4}$ alkyl, R^5O-C_{1-4} alkyl, $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-4}$ alkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, phenyl- $C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, R^5R^6N- , R^5O- , $R^5R^6NS(=O)_2-$, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, phenyl- $C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)-$, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl or C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)-$ used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups

- 25 selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

wherein R^5 and R^6 are independently selected from -H, C_{1-6} alkyl and C_{2-6} alkenyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{3-6} heteroaryl, R^5R^6N- , phenyl and C_{3-6} heterocycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{3-6} heteroaryl, phenyl or C_{3-6} heterocycloalkyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino; and

R^3 is selected from R^8 , R^8O- , R^8HN- and R^8R^9N- ;

R^8 and R^9 are independently selected from $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$, phenyl, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, and phenyl- $C_{1-4}alkyl$, wherein said $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$, phenyl, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, or phenyl- $C_{1-4}alkyl$ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino; and

R^4 is selected from $-H$, $C_{1-6}alkyl$ and $C_{2-6}alkenyl$.

10 3. A compound as claimed claim 1, wherein

Z is $O=$;

R^1 is selected from $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $R^5R^6N-C_{1-4}alkyl$, $R^5O-C_{1-4}alkyl$, $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-4}alkyl$, phenyl- $C_{1-4}alkyl$, phenyl- $C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{4-6}cycloalkenyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, phenyl, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$ and $C_{3-6}heterocyclyl-C(=O)-$; wherein said $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $R^5R^6N-C_{1-4}alkyl$, $R^5O-C_{1-4}alkyl$, $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-4}alkyl$, phenyl- $C_{1-4}alkyl$, phenyl- $C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{4-6}cycloalkenyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, phenyl, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$ or $C_{3-6}heterocyclyl-C(=O)-$ used in defining R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

R^2 is selected from the group consisting of $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, R^5R^6N- , $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocycloalkyl$, $C_{3-6}heteroaryl$, and phenyl wherein said $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocycloalkyl$, $C_{3-6}heteroaryl$, and phenyl used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and $-NR^5R^6$;

R^5 and R^6 are independently selected from $-H$, $C_{1-6}alkyl$ and $C_{2-6}alkenyl$; and

R^3 is selected from R^8 , R^8O- , R^8HN- and R^8R^9N- ;

30 R^8 and R^9 are independently selected from $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$, phenyl, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, and phenyl- $C_{1-4}alkyl$, wherein said $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}heterocyclyl$, phenyl, $C_{3-6}heterocyclyl-C_{1-4}alkyl$, and phenyl- $C_{1-4}alkyl$ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy, and amino.

- 41 -

heterocyclyl, phenyl, C₃-heterocyclyl-C₁₋₄alkyl, or phenyl-C₁₋₄alkyl is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, methoxy, methyl, and ethyl; and R⁴ is selected from -H and C₁₋₄alkyl.

5 4. A compound as claimed in claim 1, wherein

Z is O=;

R¹ is selected from cyclohexylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopropylmethyl, ethyl, propyl, adamantyl, adamantylmethyl, allyl, isopentyl, benzyl, methoxyethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydrofuranylmethyl, cyclohexyloxy, cyclohexylamino, dimethylaminoethyl, 4-pyridylmethyl, 2-pyridylmethyl, 1-pyrrolylethyl, 1-morpholinoethyl, 4,4-difluorocyclohexylmethyl, cyclohexylmethyl, 2-pyrrolidylmethyl, N-methyl-2-pyrrolidylmethyl, 2-piperidylmethyl, N-methyl-2-piperidylmethyl, 3-thienylmethyl, (2-nitrothiophene-5-yl)-methyl, (1-methyl-1H-imidazole-2-yl)methyl, (5-(acetoxymethyl)-2-furyl)methyl, (2,3-dihydro-1H-isindole-1-yl)methyl, and 5-(2-methylthiazolyl);

15 R² is selected from t-butyl, n-butyl, 2-methyl-2-butyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, n-pentyl, isopentyl, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, N-piperidyl, dimethylamino, phenyl, pyridyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-methoxy-2-propyl and N-morpholinyl;

R³ is selected from methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, iso-butyl, phenyl, pyridyl, imidazolyl, naphthalenyl, isopropylamino and 2-thienyl; and

20 R⁴ is selected from -H, methyl and ethyl.

5. A compound selected from:

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylthiophene-2-carboxamide,

25 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*,2,2-trimethylpropanamide,

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*,2-dimethylpropanamide,

30 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*,3-dimethylbutanamide,

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-isopropyl-*N*-methylurea,

N-[1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide,

N-[1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-isopropylurea,

N-[1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2,2-dimethylbutanamide,

5 *N*-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]acetamide,

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-*N*-methylacetamide,

N-[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-2,2-dimethylpropanamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 6. A compound according to any one of claims 1-5 for use as a medicament.

7. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture of a medicament for the therapy of pain.

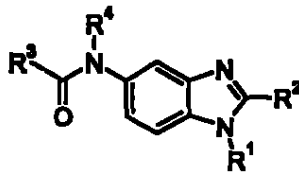
15 8. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety disorders.

9. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, gastrointestinal disorders and cardiovascular disorders.

20 10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-5 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 11. 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 1-5.

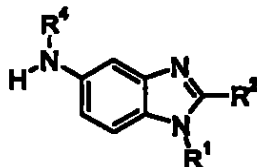
12. A method for preparing a compound of formula II,



II

- 43 -

comprising the step of reacting a compound of formula III,



III

- 5 with a compound of $R^3C(=O)X$ to form the compound of formula II, wherein

X is selected from -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃ and -OCH₂CH₃;

- R¹ is selected from C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, R⁵R⁶N-C₁₋₆alkyl, R⁵O-C₁₋₆alkyl, R⁵C(=O)N(-R⁶)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NS(=O)₂-C₁₋₆alkyl, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-C₁₋₆alkyl, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₀hydrocarbylamino, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-; wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)-C₁₋₆alkyl, C₁₋₁₀hydrocarbylamino, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heterocyclyl or C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)- used in defining R¹ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and -NR⁵R⁶;

- R² is selected from the group consisting of C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, R⁵R⁶N-, C₃₋₅heteroaryl, C₆₋₁₀aryl and C₃₋₆heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₅heteroaryl, C₆₋₁₀aryl or C₃₋₆heterocycloalkyl used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino;

- wherein R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from -H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, and a divalent C₁₋₆group that together with another divalent R⁵, R⁶ or R⁷ forms a portion of a ring;

- 44 -

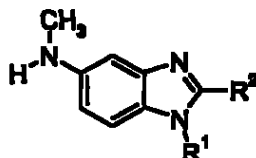
R^3 is selected from R^5 , R^5O -, R^5NH -, R^5R^5N -;

R^8 and R^9 are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, phenyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, and phenyl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl, phenyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-4} alkyl, or phenyl- C_{1-4} alkyl is optionally substituted

by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino; and

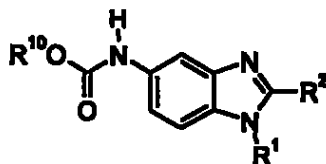
R^4 is selected from $-H$, C_{1-6} alkyl and C_{2-6} alkenyl.

13. A method for preparing a compound of formula IV,



IV

comprising the step of reacting a compound of formula V,



V

with a reducing agent selected from AlH_3 , $NaBH_4$, $NaBH(O-iPr)_3$, and $LiAlH_4$, wherein

R^1 is selected from C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, R^5R^6N - C_{1-6} alkyl, R^5O - C_{1-6} alkyl, $R^5C(=O)N$ ($-R^6$)- C_{1-6} alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2$ - C_{1-6} alkyl, $R^5CS(=O)_2N$ ($-R^6$)- C_{1-6} alkyl, $R^5R^6NC(=O)N$ ($-R^7$)- C_{1-6} alkyl, $R^5R^6NS(=O)_2N$ (R^7)- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)$ - C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)$ - C_{1-6} alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino, R^5R^6N -, R^5O -, $R^5C(=O)N$ ($-R^6$)-, $R^5R^6NS(=O)_2$ -, $R^5CS(=O)_2N$ ($-R^6$)-, $R^5R^6NC(=O)N$ ($-R^7$)-, $R^5R^6NS(=O)_2N$ (R^7)-, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl- $C(=O)$ -, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)$ -; wherein said C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{6-10} aryl- C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- $C(=O)$ - C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{4-8} cycloalkenyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl- $C(=O)$ - C_{1-6} alkyl, C_{1-10} hydrocarbylamino,

- 45 -

C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryl-C(=O)-, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₆heterocyclyl or C₃₋₆heterocyclyl-C(=O)- used in defining R¹ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and R⁵R⁶N-;

R² is selected from the group consisting of C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, R⁵R⁶N-, C₃₋₅heteroaryl, C₆₋₁₀aryl and C₃₋₆heterocycloalkyl, wherein said C₁₋₁₀alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, C₂₋₁₀alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl-C₁₋₆alkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₃₋₅heteroaryl, C₆₋₁₀aryl or C₃₋₆heterocycloalkyl used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and amino;

wherein R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from -H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, and a divalent C₁₋₆group that together with another divalent R⁵, R⁶ or R⁷ forms a portion of a ring; and

R¹⁰ is selected from -H, C₁₋₆alkyl, and C₁₋₆alkenyl.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

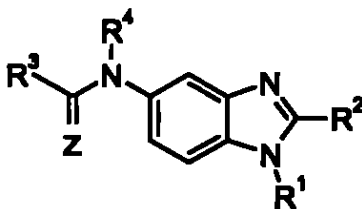
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN Y EL USO DE LOS MISMOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

en donde R¹, R², R³, R⁴ y Z son como se definen en la descripción, así como también la preparación de las sales y de las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Estos son útiles en terapia, particularmente en el manejo del dolor.

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN Y EL USO DE LOS MISMOS**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La invención hace referencia a compuestos terapéuticos que son ligandos del receptor CB₁, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compeustos, a los procesos de fabricación de los mismos y a sus usos, y más en particular a compuestos que son agonistas del receptor CB₁. Más particularmente, la presente invención hace referencia a compuestos que pueden ser efectivos en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiavasculares.

2. Discusión de la Tecnología Pertinente

El manejo del dolor ha sido un campo importante de estudio por muchos años. Ha sido bien sabido que los ligandos del receptor canabinoide (p. ej., receptor CB₁, receptor CB₂) incluyen agonistas antagonistas y agonistas inversos, producen el alivio del dolor en una variedad de modelos animales mediante la interacción con los receptores CB₁ y/o CB₂. En general, los receptores CB₁ se encuentran localizados de manera predominante en el sistema nervioso central, en tanto que los receptores CB₂ se encuentran

localizados principalmente en la periferia y son fundamentalmente limitados a las células y tejidos derivados del sistema inmunológico.

Mientras que los agonistas del receptor CB₁, tal como ⁹-tetrahidrocannabinol (⁹-THC) y anadamida, son útiles en modelos anti-nociceptivos en animales, tienden a mostrar efectos colaterales no deseados en el CNS (Sistema Nervioso Central), por ejemplo, efectos colaterales psicoactivos; abuso potencial, dependencia a la droga y tolerancia, etc. Estos efectos colaterales no deseados son conocidos para ser mediados por los receptores CB₁ localizados en el CNS. Existen líneas de evidencia, sin embargo, sugieren que agonistas del CB₁ actúan en sitios periféricos o con exposición limitada al CNS, pueden manejar el dolor en humanos o animales con perfil *in vivo* muy mejorado en conjunto.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ tal como agonistas, antagonistas o agonistas inversos que sean útiles en el manejo del dolor o que traten otros síntomas o enfermedades relacionadas que muestren efectos colaterales al CNS no deseables reducidos o mínimos.

20 DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona ligandos del receptor CB₁, los cuales son útiles en el tratamiento del dolor y otros síntomas o enfermedades relacionadas.

Definiciones

A menos que se especifique de otra manera dentro de esta descripción, la nomenclatura empleada en la presente generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, el cual se incorpora en la presente como referencia para sus nombres de estructura química ejemplificada y reglas sobre la denominación de estructuras químicas. De manera opcional, un nombre de un compuesto puede ser generado mediante el uso de un programa de denominación química: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/Septiembre de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

"receptores CB₁/CB₂" significa receptores CB₁ y/o CB₂.

El término "C_{m-n}" o "grupo C_{m-n}" utilizado solo o como prefijo, hace referencia a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono, y que tiene 0 a n heteroátomos multivalentes seleccionados de O, S, N y P, en donde m y n son 0 o enteros positivos, y n>m. Por ejemplo, "C₁₋₆" se referiría a un grupo químico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que tiene de 0 a 6 heteroátomos multivalentes seleccionados de O, S, N y P.

El término "hidrocarbano" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a cualquier estructura que comprende únicamente átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término "radical de hidrocarbano" o "hidrocarbilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a cualquier estructura como un resultado de la remoción de uno o más hidrógenos de un hidrocarbano.

El término "alquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de hidrocarburo de cadena recta o ramificada monovalentes, que comprende 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos de que se especifique de otra manera, "alquilo" por lo general incluye ambos alquilo saturado y alquilo insaturado.

El término "alquileo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de hidrocarburo de cadena recta o ramificada divalentes, que comprende 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirve para unir juntas dos estructuras.

El término "alqueno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada monovalente que tiene al menos un doble enlace y que comprende por lo menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquino" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada monovalente que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

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

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

5

El término "cicloalquinilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarburo que contiene un anillo monovalente que tiene un enlace triple carbono-carbono y que comprende aproximadamente de 7 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

10

El término "arilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poli-insaturados que tiene carácter aromático (*p. ej.*, electrones deslocalizados $4n + 2$) y que comprende de 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está localizado sobre un carbono del anillo aromático

15

El término "grupo no aromático" o "no-aromático" utilizado solo o como sufijo o como prefijo, hace referencia a un grupo o radical químico que no contiene un anillo que tiene carácter aromático (*p. ej.*, electrones deslocalizados $4n + 2$).

20

El término "arileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical de hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poli-insaturados que tienen carácter aromático, (*p. ej.*, electrones

25

deslocalizados $4n + 2$) y que comprende de 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirven para unir juntas dos estructuras.

El término "heterociclo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a una estructura o molécula que contiene anillo que tiene uno o más heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s). El Heterociclo puede ser saturado o insaturado, que contiene uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden ser fusionados o no fusionados. Los anillo fusionados, por lo general hacen referencia a por lo menos dos anillos que comparten entre ellos por lo menos dos átomos. El Heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tenerlo.

15

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

20

El término "heteroaromático" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a una estructura o molécula que contiene un anillo que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, independientemente seleccionados de N, O, P y S, como parte de la estructura de anillo y que incluye por lo menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s), en donde la estructura o

25

la molécula que contiene el anillo posee un carácter aromático (p. ej., electrones deslocalizados $4n + 2$).

El término "grupo heterocíclico," "parte heterocíclica", "heterocíclico," o
5 "heterociclo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un radical derivado de un heterociclo mediante la remoción de uno o más hidrógenos del mismo.

El término "heterociclilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace
10 referencia 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" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace
referencia a un radical divalente derivado de un heterociclo mediante la
15 remoción de dos hidrógenos del mismo, que sirve para unir juntas dos estructuras.

El término "heteroarilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace
referencia a un heterociclilo que posee carácter aromático, en donde el radical
20 del heterociclilo está localizado sobre un carbono de un anillo aromático del heterociclilo.

El término "heterocicloalquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace
referencia a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo,
5 hace referencia a un heterociclileno que no posee carácter aromático.

El término "de seis miembros" empleado como prefijo, hace referencia a un grupo que tiene un anillo el cual contiene seis átomos por anillo.

10 El término "de cinco miembros" empleado como prefijo, hace referencia a un grupo que tiene un anillo el cual contiene cinco átomos por anillo.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos por anillo, en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo son
15 seleccionados de manera independiente de N, O y S.

Los anillos heteroarilo de cinco miembros ejemplificados son tienilo, 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,
20 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 por anillo, en donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo son
25 seleccionados de manera independiente de N, O y S.

Los anillos de heteroarilo de seis miembros ejemplificados son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "sustituido" empleado como prefijo, hace referencia a una estructura, molécula o grupo en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con uno o más grupos hidrocarbónicoC₁₋₂ ó uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Los grupos químicos ejemplificados que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclilo, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), imino (=NR), tio (=S), y oximino (=N-OR), en donde cada "R" es un hidrocarbiloC₁₋₁₂. Por ejemplo, fenilo sustituido puede hacer referencia a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., donde los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenílico.

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

El término "opcionalmente sustituido" hace referencia a ambos grupos, estructuras o moléculas que son sustituidos y aquellos que no son sustituidos.

Heterociclo incluye por ejemplo, heterocíclicos monocíclicos tal como aziridina, oxirano, tñirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofuran tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 5 piperazina, 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*-azepin homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y hexametilen óxido.

10 Adicionalmente, 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.

15

Además, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxan, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, 20 isocromano, xanteno, fenoxatiin, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benztiazol, benzimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

25

En adición con los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos 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 heterociclos puenteados
5 incluye quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tal como: azírdinilo, oxiranilo, tíranilo, ázetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-
10 dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahydrofurano, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahydro-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-tetrahydro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y
15 hexametileno oxidilo.

Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclilos o heteroarilos aromáticos o, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, 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.

Además, heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos (que incluyen
25 ambos aromáticos o no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo,

tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatínilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purínilo, ftalazínilo, naftiridínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, 5 pteridínilo, fenantridínilo, perimidínilo, fenantrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantínilo, carbazolilo, carbolínilo, acridínilo, pirolizidínilo y quinolizidínilo.

10 En adición con los heterocíclicos policíclicos descritos anteriormente, heterocíclico incluye heterocíclicos 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. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidínilo, diazabíciclo[2.2.1]heptilo; y 7-
15 oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de la fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ es seleccionado de un radical de hidrocarbóno. El alcoxi ejemplificado incluye: metoxi, etoxi, propoxi, 20 isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término "ariloxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de la fórmula $-O-Ar$, en donde $-Ar$ es un arilo.

El término "heteroariloxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de la fórmula general $-O-Ar'$, en donde $-Ar'$ es un heteroarilo.

- 5 El término "amina" o "amino" utilizado solo o como sufijo o prefijo, hace referencia a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' son seleccionados independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarbano.

- 10 "Acilo" empleado solo, como prefijo o sufijo, significa $-C(=O)-R$, en donde $-R$ es un hidrocarbilo sustituido opcionalmente, hidrógeno, amino o alcoxi. Los grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenil acetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamoilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 15 "Halogenado," empleado como prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos sobre el grupo son reemplazados por uno o más halógenos.

"RT" ó "rt" significa temperatura ambiente.

- 20 Un primer grupo de anillo que es "fusionado" con un segundo grupo de anillo, significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten al menos dos átomos entre ellos.

"unión," "unido," ó "de unión," a menos de que se especifique de otra manera, significa unido o enlazado de manera covalente.

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.

5

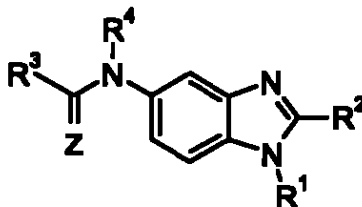
"Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde todos los enlaces conectados a dicho átomo de carbono son enlaces sencillos. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono y dicho átomo adopta de manera
10 general una hibridación orbital atómico 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 sencillo. En otras palabras, existe al menos un doble o
15 triple enlace conectado a dicho átomo de carbono y este átomo de manera general adopta una hibridación orbital atómico sp ó sp^2 .

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos de que se especifique lo contrario. El término
20 "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados como corresponde. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención además abarca la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a fin de mitigar bien sea el estado agudo o crónico de enfermedad pre-existente como una condición recurrente. Esta definición
25 también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Resumen de la Invención

Esta invención abarca compuestos de acuerdo con la fórmula I:



5

I

en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, R⁵R⁶N-
alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈,
10 6, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈,
R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈,
8, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-,
R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-,
15 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀,
cicloalqueniloC₄₋₈, heterociclilo C₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho
alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀
20 amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleados en la definición de R¹, es
sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} ,
 5 alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleados en la definición de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

10 en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de un anillo; y

R^3 es seleccionado de R^8 , R^8O -, y R^8R^9N ;

Cada uno de R^4 , R^8 y R^9 es seleccionado de manera independiente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -
 15 alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^4 , R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -
 20 alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , o el grupo C_{1-8} divalente, es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$.

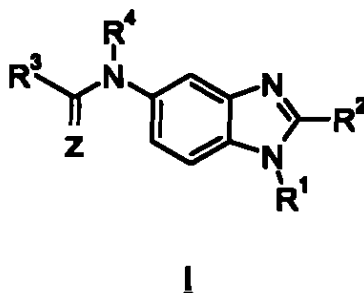
25 La invención también abarca estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o mezclas de los mismos, precursores

hidrolizables *in-vivo* y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, formas solvatadas o no solvatadas de los compuestos de la fórmula I, composiciones farmacéuticas y formulaciones que los contienen, métodos para el uso de los mismos a fin de tratar enfermedades y condiciones tanto solos o en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activas, procesos e intermediarios empleados para su preparación, usos de los mismos como medicamentos, usos de los mismos en la fabricación de medicamentos y sus usos para propósitos analíticos y de diagnóstico.

10

Descripción de las Modalidades Preferidas

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diasterómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos:



15

en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-,

20

R^5O- , $R^5C(=O)N(-R^6)-$, $R^5R^6NS(=O)_2-$, $R^5CS(=O)_2N(-R^6)-$, $R^5R^6NC(=O)N(-R^7)-$,
 $R^5R^6NS(=O)_2N(R^7)-$, arilo C_{6-10} , arilo $C_{6-10}-C(=O)-$, cicloalquilo C_{3-10} ,
 cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)-$; en donde dicho
 alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $C_{6-10}-C(=O)-$
 5 alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilo C_{1-10}
 amino, arilo C_{6-10} , arilo $C_{6-10}-C(=O)-$, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} ó heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)-$ empleados en la definición de R^1 es
 sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 10 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
 alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -
 alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^5R^6N- ,
 heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} ,
 15 alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} ,
 cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo
 C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición
 de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

20 en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$,
 alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que unido con
 otro R^5 , R^6 ó R^7 divalente, forma una porción de anillo ; y

R^3 es seleccionado de R^6 , R^6O- , y R^6R^9N- ;

cada uno de R^4 , R^8 y R^9 es seleccionado de manera independiente de $-$
 25 H , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -
 alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -

alquiloC₁₋₈, y un grupo C₁₋₈ divalente que unido con otro grupo divalente seleccionado de R⁴, R⁸ y R⁹ forma una porción de anillo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈, ariloC₆₋₁₀, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, o

5 grupo C₁₋₈ divalente, es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶.

En particular, los compuestos de la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

10 Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-,

15 R⁵R⁶NS(=O)₂-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀,

20 cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H,

25 alquiloC₁₋₈ y alqueniloC₂₋₈;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , R^5R^6N -, fenilo y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , fenilo ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

10 R^3 es seleccionado de R^8 , R^8O -, R^8HN - y R^8R^9N -;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} y alquenilo C_{2-8} .

20 Más en particular, los compuestos de la presente invención son aquellos de la fórmula I,

en donde Z es $O=$;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , R^5R^6N -alquilo C_{1-4} , R^5O -alquilo C_{1-4} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo $C_{3-8}-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} ,

heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₁₀, heterocicliloC₃₋₆ ó heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, R⁵R⁶N-, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo en donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo, empleado en la definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y alqueniloC₂₋₆; y

R³ es seleccionado de R⁸, R⁸O-, R⁸HN- y R⁸R⁹N-;

R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₅, fenilo, heterocicliloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, y fenilo-alquiloC₁₋₄, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₅, fenilo, heterocicliloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, ó fenil-alquiloC₁₋₄ es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, metoxi, metilo, y etilo; y

R^4 es seleccionado de $-H$ y alquilo C_{1-4} .

Más en particular, los compuestos de la presente invención son aquellos de la fórmula I, en donde

5 Z es $O=$;

R^1 es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-
10 morfolinetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metil), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolil);

R^2 es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo,
15 ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxi-2-propilo y N-morfolinilo;

R^3 es seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, naftalenilo, isopropilamino y 2-tienilo; y

20 R^4 es seleccionado de $-H$, metilo y etilo.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diasteroméricas, o
25 como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquiera de los posibles enantiómeros, diasterómeros, racematos o mezclas de los mismos, de

un compuesto de la fórmula 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 activos ópticamente o mediante síntesis asimétrica basada en procedimientos descritos por la presente más adelante.

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 la fórmula I. Adicionalmente, se entenderá que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

Se entenderá también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, por ejemplo, hidratada, como también en formas no solvatadas. Además se entenderá que la presente invención abarca todas aquellas formas solvatadas de los compuestos de la fórmula I.

También se encuentran dentro del alcance de la invención, las sales de los compuestos de la fórmula I. De manera general, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidas mediante el uso de procedimientos estándar bien conocidos en el arte, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto lo suficientemente básico, por ejemplo una amina alquilica con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible, realizar la sal correspondiente de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o una sal de

metal alcalinotérreo (tal como calcio), mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como etóxido o metóxido) de metal alcalino o alcalinotérreo o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por las técnicas de purificación convencionales.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula I anterior puede ser convertido en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en particular una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la invención poseen actividad como fármacos, en particular, como moduladores o ligandos tal como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores CB1. Más en particular, los compuestos de la invención muestran actividad selectiva como agonistas de los receptores CB1 y son útiles en terapia, especialmente para aliviar varias condiciones de dolor tal como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor visceral etc. Sin embargo no debe interpretarse esta lista como exhaustiva. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales la está presente o implicada la disfunción de los receptores CB1. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser empleados en el tratamiento del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington,

enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

5 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, en especial para enfermedades autoinmunes, tal como artritis, injertos de piel, transplantes de órganos y requerimientos quirúrgicos similares, para enfermedades del colágeno, varias alergias, para el empleo como agentes anti-tumorales y agentes anti-virales.

10 Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde la degeneración o la disfunción de los receptores canabinoides están presentes o están implicadas en ese paradigma. Esto puede involucrar el empleo de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tal como la
15 Tomografía de Emisión Positrónica (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad, trastornos relacionados con el estrés tal como trastornos de estrés pos-traumáticos, trastornos de pánico, trastorno de
20 ansiedad generalizada, fobia social y trastorno compulsivo obsesivo, Incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos edema pulmonar, varios trastornos gastro-intestinales, p. ej. constipación, trastornos gastrointestinales funcionales, tal como Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos
25 motores, lesiones traumáticas cerebrales, apoplejía, cardioprotección seguido de infarto del miocardio, lesión vertebral y adicción a las drogas, que incluyen el

tratamiento del alcohol, nicotina, opioides y otros abusos de drogas y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo la hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para el empleo durante la anestesia general y el monitoreo cuidadoso de la anestesia. Las combinaciones de agentes con diferentes propiedades a menudo son empleadas a fin de alcanzar un balance de efectos requeridos para mantener el estado analgésico (p. ej. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta combinación, se encuentran los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

Dentro del alcance de la invención también se encuentra el empleo de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas más arriba.

Un aspecto adicional de la invención, es un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, de tal modo que se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior, a un paciente que requiere de tal tratamiento.

En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o sal o solvato del mismo, como se definió antes en la presente para el empleo en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se definió antes en la presente en la fabricación de un medicamento para el empleo en terapia.

5

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

10

En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta que incluye oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, edidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las coyunturas.

20

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

25

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

A fin de preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

5

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegrantes de tabletas; y también puede ser un material encapsulante.

10

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en una mezcla con el compuesto o componente activo de la invención finamente dividido. En las tabletas, el componente activo es mezclado con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en porciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

15

A fin de preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido y manteca de cacao y se dispersa en ella el ingrediente activo, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea, luego se vierte en moldes de dimensión conveniente y se deja enfriar y solidificar.

20

Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, celulosa carboximetil sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

25

El término *composition* también pretende incluir la formulación del componente activo con el material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros portadores) es rodeado por un portador el cual, de esta manera está en asociación con él. De forma similar, también se incluyen *cachets*.

Las tabletas, polvos, *cachets*, y cápsulas pueden ser empleadas como formas de dosificación sólida adecuada para la administración oral.

10 Las composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de propilenglicol en agua de los compuestos activos, pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución dentro de una solución acuosa de polietilenglicol.

15

Las soluciones acuosas para la administración oral, pueden ser preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para el empleo oral pueden realizarse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales, sintéticas, resinas, metilcelulosa, celulosa carboximetil sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica.

25 Al depender del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente desde 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más

preferiblemente desde 0.10 a 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso se encuentran basados en la composición total.

La cantidad efectiva farmacéuticamente para la práctica de la presente invención, se puede determinar mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, e interpretado dentro del contexto de la enfermedad, que va a ser tratada o que va a ser prevenida, por una persona comúnmente versada en el arte.

10 Dentro del alcance de la invención, se encuentra el empleo de cualquier compuesto de la formula I como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También dentro del alcance de la invención se encuentra el empleo de cualquier compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Adicionalmente, se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo con la formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias condiciones de dolor, que incluyen pero que no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para terapia de un sujeto que padece de cualquiera de las condiciones discutidas antes, de tal

modo que una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior, se administra a un paciente que requiere de tal terapia.

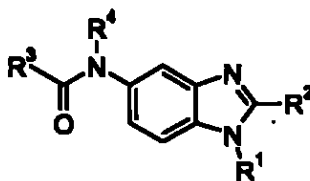
Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asocio con un portador farmacéuticamente aceptable.

En particular, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asocio con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más en particular, para la terapia del dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asocio con un portador farmacéuticamente aceptable, empleada en cualquiera de las condiciones anteriormente discutidas.

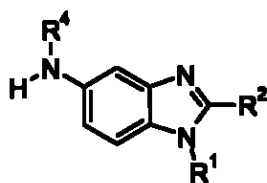
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la preparación de los compuestos de la presente invención.

En una modalidad, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II,



II

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III,



III

con un compuesto de $R^3C(=O)X$ para formar el compuesto de la fórmula II,

5 en donde

X es seleccionado de -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃ y -OCH₂CH₃;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-
alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈,
6, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈,
10 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈,
cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-,
R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-,
R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀,
15 cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho
alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀
20 amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es
sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitró, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí y amino;

10

en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de anillo;

R^3 es seleccionado de R^8 , R^8O -, R^8NH -, y R^8R^9N -;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitró, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxí y amino; y

20

R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} y alquenilo C_{2-8} .

Particularmente, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula II, en donde Z es $O=$;

25

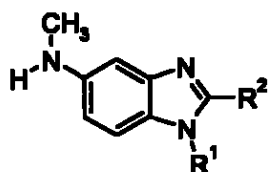
R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-
 5 morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, , (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metil), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolil);

10 **R²** es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxi-2-propilo y N-morfolinilo;

15 **R³** es seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, naftalenilo, isopropilamino y 2-tienilo; y

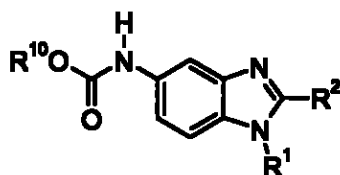
R⁴ es seleccionado de -H, metilo y etilo.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula IV,



IV

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula
fórmula V,



V

- 5 con un agente reductor seleccionado de AlH_3 , NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{O-iPr})_3$, y LiAlH_4 ,
en donde

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -
alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-8} ,
6, $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -alquilo C_{1-8} ,
10 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $\text{C}_{8-10}\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-8} ,
cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} -
alquilo C_{1-8} , heterociclilo $\text{C}_{3-8}\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilo C_{1-10} amino, $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -,
 R^5O -, $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -, $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -,
 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -, arilo C_{8-10} , arilo $\text{C}_{8-10}\text{C}(=\text{O})$ -, cicloalquilo C_{3-10} ,
15 cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo $\text{C}_{3-8}\text{C}(=\text{O})$ -; en donde dicho
alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo C_{8-10} -alquilo C_{1-8} , arilo $\text{C}_{8-10}\text{C}(=\text{O})$ -
alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,
heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo $\text{C}_{3-8}\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilo C_{1-10}
10 amino, arilo C_{8-10} , arilo $\text{C}_{8-10}\text{C}(=\text{O})$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} ,
20 heterociclilo C_{3-8} ó heterociclilo $\text{C}_{3-8}\text{C}(=\text{O})$ - empleado en la definición de R^1 es
sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -

alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ ó heterocicloalquiloC₃₋₈ empleado en la definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupo C₁₋₈ divalente que unido con otro R⁵, R⁶ ó R⁷ divalente forma una porción de anillo ; y

R¹⁰ es seleccionado de -H, alquiloC₁₋₈, y alqueniloC₁₋₈.

En particular, la presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula IV, en donde

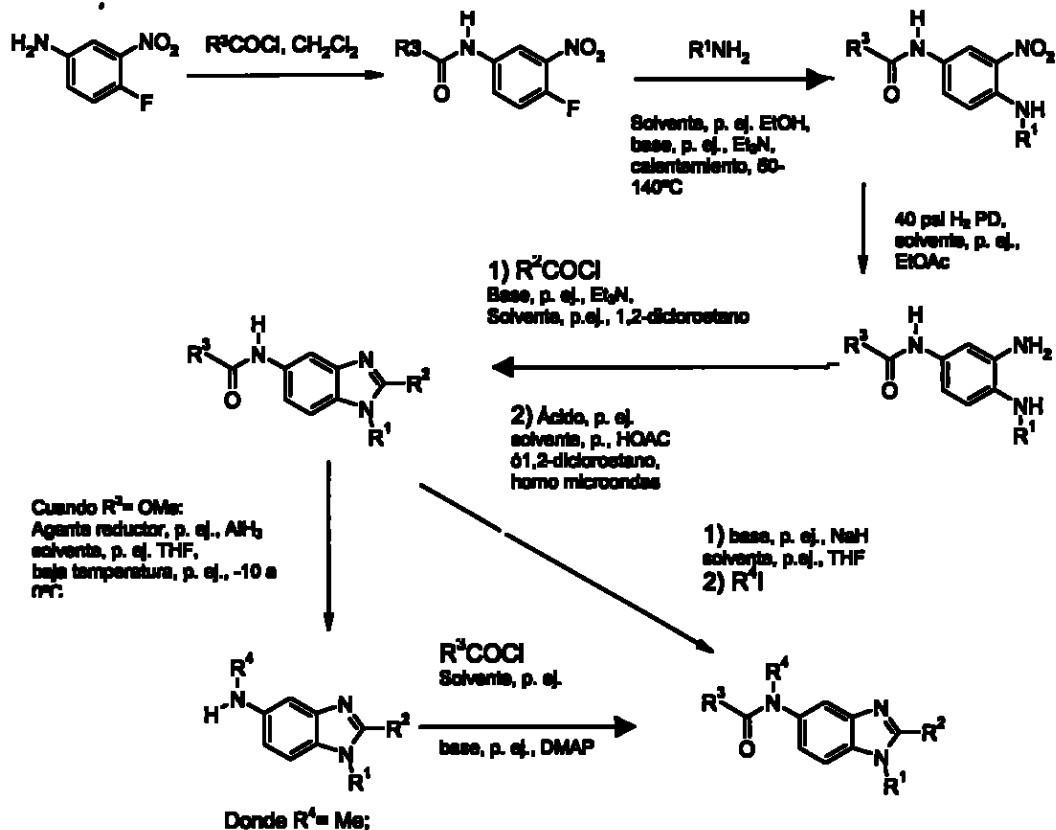
R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metil), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolil);

R² es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo; ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxi-2-propilo y N-morfolinilo; y

R^{10} es seleccionado de $-H$ y alquilo C_{1-6} .

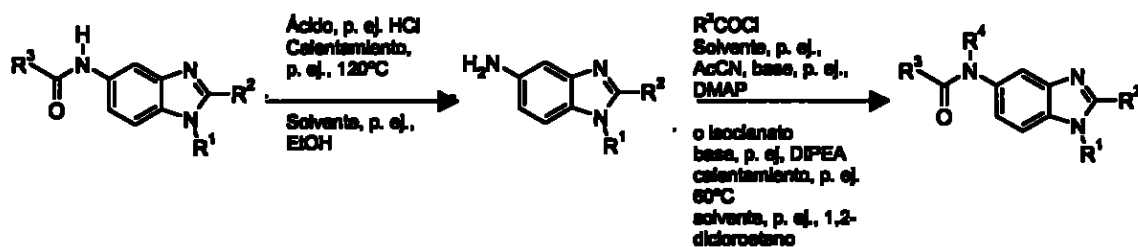
Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con las rutas sintéticas como se señalan en los Esquemas 1 y 2, mediante el uso de uno o más métodos revelados anteriormente.

Esquema 1. (Ruta sintética empleada para la síntesis de los compuestos que incluyen los Ejemplos 1 a 6 y 8 a 11)



R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente

Esquema 2. (Ruta sintética empleada para la síntesis de compuestos que incluyen los Ejemplos 7 y 8)



R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente

Evaluación Biológica

Unión al receptor hCB₁ y hCB₂

El receptor CB₁ humano a partir de membranas de Receptor Biology (hCB₁) ó el receptor CB₂ humano a partir de membranas de BioSignal (hCB₂), se entibieron a 37°C, y se pasaron 3 veces a través de un agujero de extremo como calibre 25, diluido en solución amortiguadora de unión de canabinoide (50 mM Tris, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, y 0.5 mg/mL BSA libre de ácido graso, pH 7.4) y se distribuyeron las alícuotas que contenían la cantidad apropiada de proteína en placas de 96 pozos. La IC₅₀ de los compuestos de la invención en los hCB₁ y hCB₂ fueron evaluados a partir de curvas dosis respuesta de 10 puntos con ³H-CP55,940 a 20000 hasta 25000 dpm por pozo (0.17-0.21 nM) en un volumen final de 300 µl. La unión total y la no específica se determinaron en ausencia y presencia de 0.2 µM de HU210 respectivamente. Las placas se agitaron con un vortex y se incubaron por 60 minutos a temperatura ambiente, se filtraron a través de Unifilters GF/B (remojados previamente en polietilenimina al 0.1%) con el cosechador Tomtec ó Packard, mediante el uso de 3 mL de solución amortiguadora de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 0.5 mg BSA f 7.0). Se secaron los filtros durante 1 hora a 55 °C. Se contó la radioactividad (cpm) en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 µl/pozo de líquido de centelleo MS-20.

Unión GTP S al hCB₁ y hCB₂

El receptor CB₁ humano a partir de membranas del Receptor Biology (hCB₁) ó el receptor CB₂ humano a partir de membranas (BioSignal), se entibieron a 37°C, y se pasaron 3 veces a través de un agujero de extremo como calibre 25 y se diluyeron en solución amortiguadora de unión de GTP S (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4,

0.1% BSA). Se evaluó la EC_{50} y E_{max} de los compuestos de la invención a partir de curvas dosis-respuesta con 10 puntos realizadas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de $GTP\gamma^{35}S$ por pozo (0.11 –0.14 nM). Se determinó la unión basal y máxima estimulada en ausencia y presencia de 1 μ M de (hCB₂) ó 10 μ M de (hCB₁) Win 55,212-2 respectivamente. Las membranas se pre-encubaron durante 5 minutos con 56.25 μ M de (hCB₂) ó 112.5 μ M de (hCB₁) GDP previa distribución en las placas (15 μ M de (hCB₂) ó 30 μ M de (hCB₁) GDP final). Las placas se agitaron con vortex y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtraron sobre Unifilters GF/B (remojados previamente en agua) con el cosechador Tomtec ó Packard mediante el uso de 3 ml de solución amortiguadora de lavado (50 mM Tris, 5 mM $MgCl_2$, 50 mM NaCl, pH 7.0). Los filtros se secaron durante 1 hora a 55 °C. Se contó la radioactividad (cpm) en un TopCount (Packard) luego de adicionar 65 μ l/pozo de líquido de centelleo MS-20. Los estudios de antagonistas inversos, se realizaron de la misma manera, excepto que (a) se realizó una curva dosis-respuesta de agonista en presencia de una concentración constante de antagonista, ó (b) se realizó una curva de dosis-respuesta de antagonista en presencia de una concentración constante de agonista.

Con base en los ensayos anteriores, se determinó la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención dirigido a un receptor en particular, mediante el uso de la siguiente ecuación:

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

En donde IC_{50} es la concentración del compuesto de la invención a la cual se ha observado el 50% de desplazamiento;

[rad] es la concentración de ligando radioactivo estándar o de referencia en ese momento; y

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

5

Mediante el uso de los ensayos anteriormente mencionados, se midió la constante Ki hacia los receptores CB₁ humanos, para la mayoría de los compuestos de la invención, se encontró en el intervalo de 36 a 5700 nM. Se midió la constante Ki hacia los receptores CB₂ humanos para la mayoría de los compuestos de la invención y se encontró en el intervalo de aproximadamente 1.6 a 36 nM.

10

Mediante el uso de los ensayos anteriormente descritos, la IC₅₀ hacia el receptor CB₁ para la mayoría de los compuestos de la presente invención se encuentra en general en el intervalo de 14.1 nM – 3920.3 nM.

15

EJEMPLOS

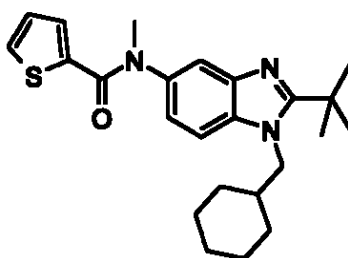
La invención será descrita más adelante con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos que describen los métodos por medio de los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y probados biológicamente, y que no deben ser interpretados como una limitación de la invención.

20

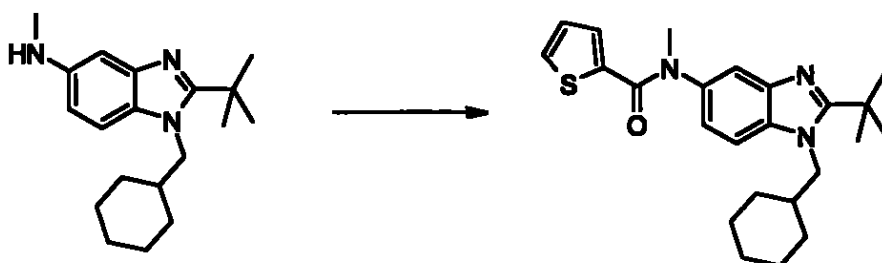
Ejemplo 1

N-[2-tert-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-Il]-N-metiltiofen-2-carboxamida

25



Paso A. N-[2-tert-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-metil-2-tiofeno-2-carboxamida

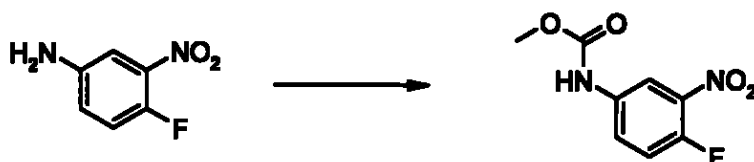


Se disolvieron en 3 mL de diclorometano 2-tert-Butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metil-
 10 1H-benzimidazol-5-amina (30 mg, 0.100 mmol) (para la preparación, ver los
 siguientes pasos B a F) y una cantidad catalítica de DMAP. Se adicionó cloruro
 de 2-tiofencarbonilo (0.013 mL, 0.120 mmol) y la solución se agitó a
 temperatura ambiente (RT) durante toda la noche. La solución fue concentrada
 y el producto se purificó por medio de HPLC en fase reversa mediante el uso
 15 de 20-80% de CH₃CN/H₂O y luego liofilizando para proporcionar el compuesto
 deseado del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 35 mg
 (67%); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) 1.22 (m, 5 H), 1.61 (m, 1 H), 1.63
 (m, J = 1.17 Hz, 1 H), 1.65 (s, 9 H), 1.68 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H),
 3.48 (s, 3 H), 4.46 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 6.79 (dd, J = 4.98, 3.81 Hz, 1 H), 6.85
 20 (dd, J = 3.91, 1.17 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 5.08, 1.17 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J =

8.88, 2.05 Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$: 410.2.

Paso B. Metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato

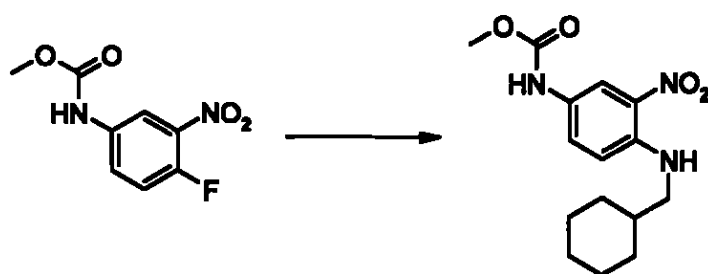
5



Se adicionó gota a gota metil cloroformato (13.2 mL, 170.2 mmol) a una solución de 4-fluoro-3-nitro anilina (24.15 g, 154.7 mmol) y DIPEA (35 mL, 201 mmol) en diclorometano (200 mL) fría (0°C). La mezcla de reacción se agitó a RT durante toda la noche. La solución fue posteriormente diluida con 200 mL de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Se concentró el solvente y el producto usado directamente en el siguiente paso sin purificación posterior. Rendimiento: 35.5 g (99%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) 3.81 (s, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H), 8.17 (dd, $J = 6.35, 2.64$ Hz, 1 H).

15

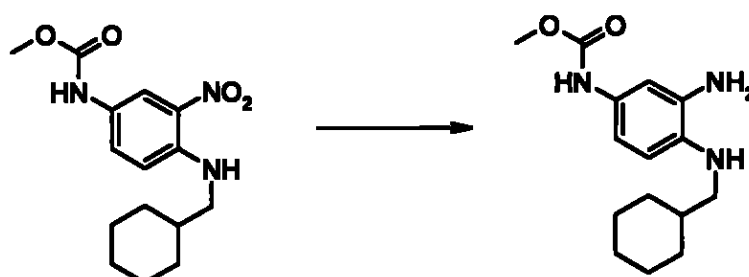
Paso C. Metil {4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato



20

Metil (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato (1.00 g, 4.67 mmol) y ciclohexilmetil amina (0.730 mL, 5.60 mmol) se agitaron en EtOH (20 mL) que contenía TEA (1.0 mL, 7.00 mmol) a 75°C durante 24h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa de KHSO₄ 5%, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (flash) empleando 4:1/hexanos:EtOAc sobre sílica gel. Rendimiento: 1.05 g (73%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) 1.04 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.37, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.54Hz, 1H), 8.09 (m, 1H).

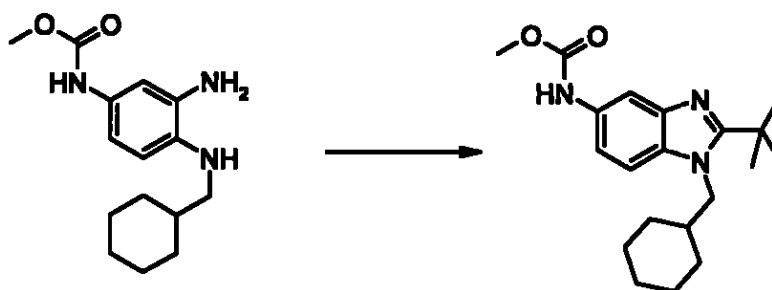
Paso D. Metil {3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato



15

Metil {4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato (1.05 g, 3.42 mmol) se disolvió en 30 mL de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de 10% de Pd/C. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H₂ (40 psi) a RT durante toda la noche. La solución se filtró a través de Celita y el solvente fue evaporado. El producto se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior. Rendimiento: 950 mg (99%). MS (ESI) (M+H)⁺: 277.9.

Paso E. Metil [2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]carbamato

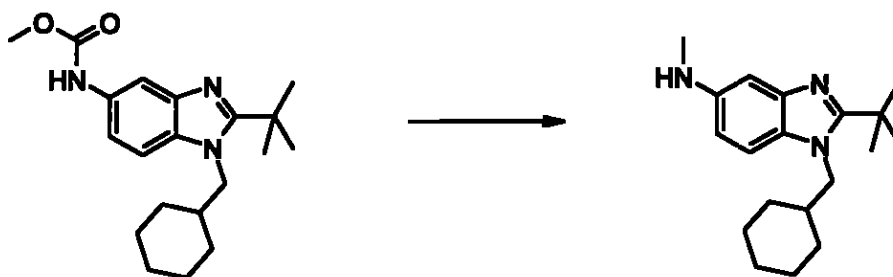


5

Metil {3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato (950 mg, 3.43 mmol) y DMAP (100 mg, 0.858 mmol) se disolvieron en 25 mL de diclorometano. Se adicionó gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0.460 mL, 3.77 mmol) y la solución se agitó a RT durante 1h. El solvente fue concentrado. El residuo se dividió en dos y cada uno de ellos se disolvió en 3 mL de AcOH glacial en un tubo sellado. La solución se calentó a 150°C mediante el uso de un instrumento de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer para tres intervalos de 30 min (3 X 30 min). Se combinaron los dos tubos y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (flash) mediante el uso de 3:1/diclorometano:diel éter sobre sílica gel. Rendimiento: 656 mg (56%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) 1.09 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.65 (m, , 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70 (m, J = 1.56Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 5.96, 3.22Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (d, J = 7.42Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.79Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.76Hz, 1H).

20

Paso F. 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina



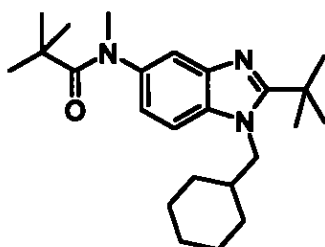
5

Metil [2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato (650 mg, 1.89 mmol) se disolvió en 20 mL de THF a 0°C bajo nitrógeno. Se adicionó gota a gota HCl 1M/éter (2.65 mL, 2.65 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 15 min. Luego se adicionó lentamente LiAlH₄ (360 mg, 9.45 mmol) y la solución se agitó a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se

10 extinguió a 0°C por medio de adición de MeOH (5 mL) seguido por agua (10 mL). La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó y el producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación

15 posterior. Rendimiento: 544 mg (96%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D)

1.08 (m, 2 H), 1.17 (m, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 1.64 (s, 2 H), 1.67 (s, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 2.02 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 4.06 (d, *J* = 7.42 Hz, 2 H), 6.60 (dd, *J* = 8.69, 2.25 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 2.15 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H).

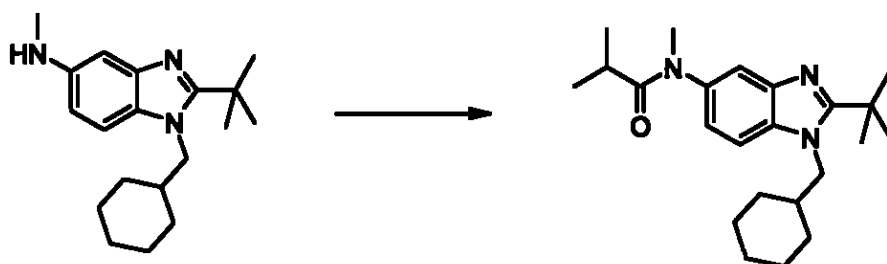
Ejemplo 2***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-*il*]-*N*,2,2-trimetilpropanamida**

5

Siguiendo el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, Paso A, mediante el uso de 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (40 mg, 0.134 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0.021 mL, 0.174 mmol) en 3 mL de diclorometano. El producto se purificó por medio de HPLC en fase

10 reversa mediante el uso de 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 60 mg (90%); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) 1.07 (s, 9 H), 1.23 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 10 H), 1.76 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 4.47 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.51

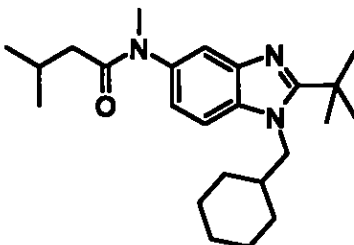
15 (dd, J = 8.79, 1.95 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.37 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 384.3; Anal. Calculado para C₂₄H₃₇N₃O + 1.7 TFA + 0.6 H₂O: C, 55.95; H, 6.84; N, 7.14. Encontrado: C, 55.92; H, 6.81; N, 7.07.

Ejemplo 3***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2-dimetilpropanamida**

5

Siguiendo el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, Paso A, empleando 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (40 mg, 0.134 mmol) y cloruro de isobutirilo (0.018 mL, 0.174 mmol) en 3 mL de diclorometano. El producto fue purificado por medio de HPLC en fase reversa empleando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado del título como la correspondiente sal de TFA.. Rendimiento: 58 mg (90%); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) 0.99 (s, 6 H), 1.24 (m, 5 H), 1.65 (m, 2 H), 1.66 (s, 10 H), 1.76 (s, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 4.47 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 370.2; Anal. Calculado para C₂₃H₃₅N₃O + 1.7 TFA + 0.3 H₂O: C, 55.75; H, 6.61; N, 7.39. Encontrado: C, 55.77; H, 6.52; N, 7.45.

15

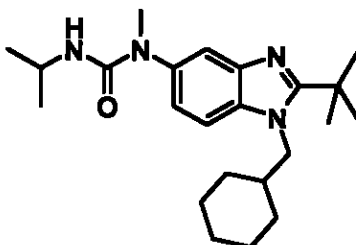
Ejemplo 4***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-*il*]-*N*,3-dimetilbutanamida**

5

Siguiendo el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, Paso A, mediante el uso de 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (30 mg, 0.100 mmol) y cloruro de isovalerilo (0.016 mL, 0.130 mmol) en 3 mL de diclorometano. El producto se purificó por medio de HPLC en fase reversa empleando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 40 mg (80%); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) 0.79 (brs, 6H), 1.22 (brs, 6H), 1.63 (s, 13H), 1.75 (brs, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 4.41 (d, J = 7.42Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 1.66, 8.88Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.79Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺: 384.3; Anal. Calculado para C₂₄H₃₇N₃O + 1.0 TFA + 0.3 H₂O: C, 62.08; H, 7.73; N, 8.35. Encontrado: C, 62.18; H, 7.57; N, 8.36.

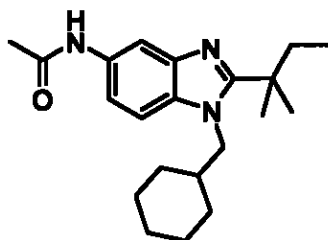
15



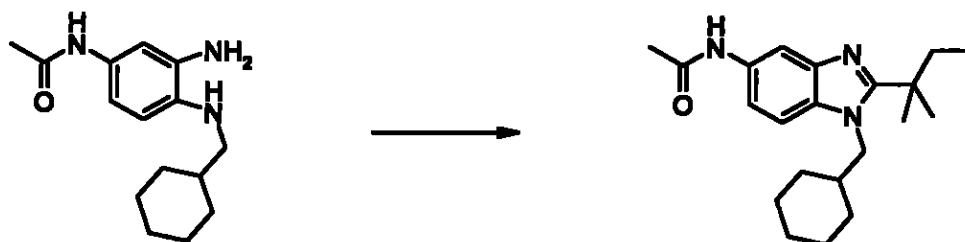
Ejemplo 5***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N'*-isopropil-*N*-metilurea**

5

Siguiendo el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, Paso A, empleando 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (40 mg, 0.134 mmol) e isocianato de isopropilo (0.015 mL, 0.161 mmol) en 5 mL de diclorometano. El producto se purificó por medio de HPLC en fase reversa
 10 mediante el uso de 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 54 mg (81%); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) 1.10 (d, J = 6.44 Hz, 6 H), 1.22 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 9 H), 1.67 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.90 (q,
 15 J = 6.59 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 385.2; Anal. Calculado para C₂₃H₃₆N₄O + 1.5 TFA + 0.4 H₂O: C, 55.49; H, 6.86; N, 9.95. Encontrado: C, 55.42; H, 6.83; N, 9.98.

Ejemplo 6***N*-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida**

5

Paso A. *N*-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida

10

Se adicionó DMAP (0.65 g, 5.3 mmol) a una suspensión de *N*-[3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil]acetamida (2.09 g, 8.0 mmol) (para la preparación, ver los siguientes pasos B, C y D) en diclorometano (40 mL) a -10°C , seguida por la adición de cloruro de 2,2-dimetilbutirilo (1.51 g, 11.2 mmol). La mezcla

15 resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, se obtuvo 4.14 g de un sólido café, el cual fue consistente con el producto de acople deseado. MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^{+} = 360.07$.

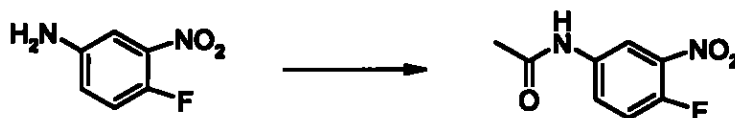
308 mg del producto crudo anterior se disolvieron en 1,2-dicloroetano (5 mL) en

20 un tubo de prueba con tapa de teflón. Se irradió el recipiente con microondas

durante 3h a 170 °C. La mezcla fue diluida con EtOAc (100 mL), se lavó con solución acuosa de NaOH 2N (10 mL), solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por medio de HPLC (EtOAc como eluyente sobre sílica gel) para proporcionar el compuesto deseado del título como un sólido amarillo claro (1111.0 mg, 55%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.84 (t, J = 7.52 Hz, 3 H), 1.25 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.70 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 2.01 (q, J = 7.42 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 4.44 (d, J = 7.81 Hz, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.98, 1.95 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 9.18 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 1.76 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 342.05. Anal. Calculado para C₂₁H₃₁N₃O+1.10 TFA+0.40 H₂O (474.13): C, 58.77; H, 6.99; N, 8.66. Encontrado: C, 58.86; H, 6.90; N, 8.91.

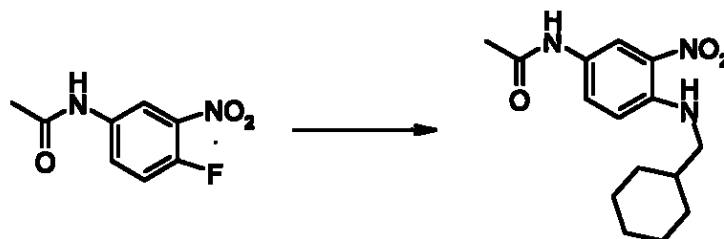
Paso B. *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida

15

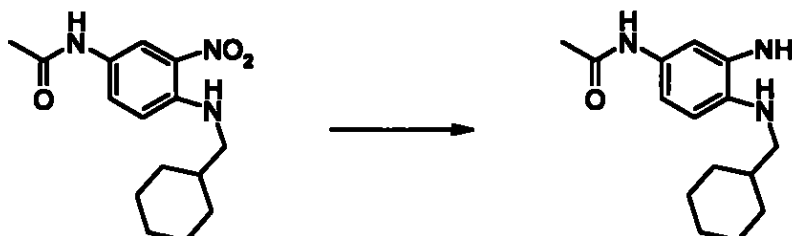


20

Se adicionó 4-Fluoro-3-nitro-anilina (45.0 g, 288.2 mmol) en porciones a anhídrido acético (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido blanco se colectó y se secó *al vacío* para proporcionar el compuesto deseado del título (42.0 g, 70%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.50 (s ancho, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.23 (dd, J = 6.44, 2.73 Hz, 1 H).

Paso C. *N*-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida

- 5 Se adicionó ciclohexilmetilamina (2.86 mL, 2.49 g, 22.0 mmol) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3.96 g, 20.0 mmol) y carbonato de sodio (4.66 g, 44 mmol) en EtOH (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 48 h a 60 °C, y se diluyó con H₂O (800 mL). El sólido naranja fue precipitado y colectado para proporcionar el producto del
- 10 título deseado (6.60 g, 100%). MS (ESI) (M+H)⁺: 292.32.

Paso D. *N*-(3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil)acetamida

15

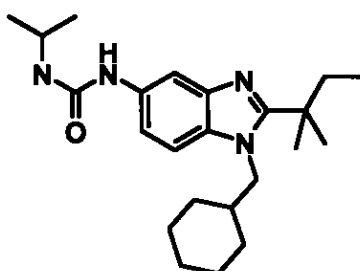
- El producto crudo anterior (*N*-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida) se hidrogenó en acetato de etilo (300 mL) se catalizó por medio de 10% de Pd/C (0.5 g) a 20-30 psi de H₂ en una agitador Parr durante 4.5 h a temperatura ambiente. Después se filtró a través de celita y se concentró y se
- 20 obtuvo 5.08 g (97%) de un sólido púrpura. Estos gramos fueron empleados en el siguiente paso sin purificación posterior. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.00

(m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.91 (d, $J = 6.64$ Hz, 2 H), 3.37 (s ancho, 3 H), 6.56 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J = 8.30, 2.25$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.34$ Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 262.31.

5

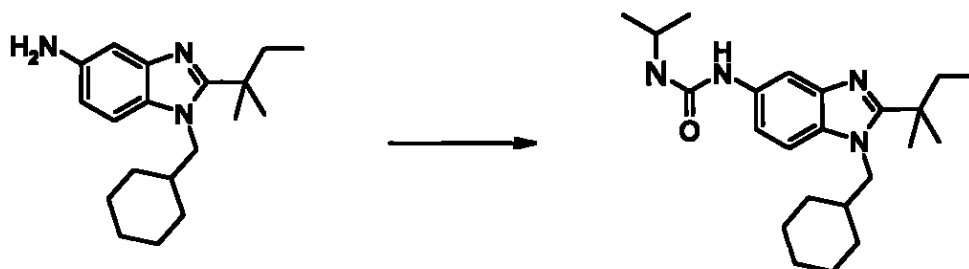
Ejemplo 7

***N*-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-Isopropilurea**



10

Paso A. *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-Isopropilurea



15

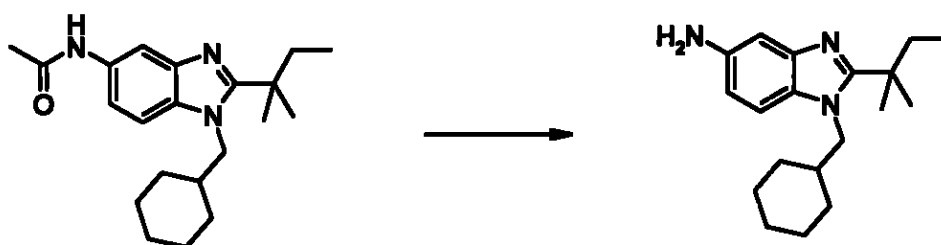
Una mezcla de clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (48.5 mg, 0.127 mmol), diisopropiletilamina (148 mg, 200 uL, 1.15 mmol) e isopropilisocianato (0.5 mL) en 1,2-dicloroetano (5mL) se calentó durante 2h a 60 °C. Además de la evaporación del solvente, el residuo

20

se trató con solución acuosa de NaOH 2N (5 mL), y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación, el residuo fue purificado por medio de HPLC (EtOAc como eluyente sobre sílica gel) para proporcionar el compuesto deseado del título como un jarabe (34.8 mg, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.84 (t, J = 7.52 Hz, 3 H), 1.20 (d, J = 6.44 Hz, 6 H), 1.25 (m, 5 H), 1.63 (m, 2 H), 1.66 (s, 6 H), 1.70 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 2.00 (q, J = 7.42 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 9.18 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.56 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 385.2. Anal. Calculado para C₂₃H₃₆N₄O+1.20 TFA +0.80 H₂O (535.81): C, 56.94; H, 7.30; N, 10.46. Encontrado: C, 56.90; H, 7.27; N, 10.27.

Paso B. 1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-amina

15

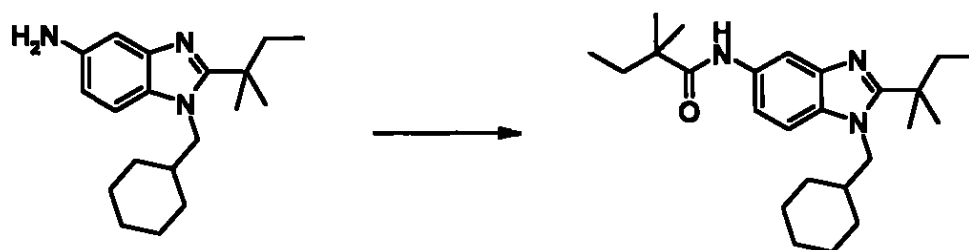


Se disolvió N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida (105.4 mg, 0.309 mmol) en etanol (3 mL) y solución acuosa de HCl 2N (2 mL) en un tubo de prueba con tapa de teflón. El recipiente fue irradiado con microondas durante 45 min. a 120 °C. Después de la evaporación y el secado *al vacío*, se obtuvo 117.8 mg (100%) del compuesto del título como un sólido gris blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CD): δ 0.87 (t, J = 7.52 Hz, 3 H),

1.27 (m, 5 H), 1.66 (m, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.05 (q, J = 7.42 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 4.53 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.79, 1.56 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 300.05.

5 Ejemplo 8

***N*-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2,2-dimetilbutanamida**



10

Se adicionó cloruro de 2,2-Dimetilbutirilo (24.6 mg, 0.18 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (65.0 mg, 0.15 mmol) (para la preparación ver en el Ejemplo 7, Paso B) y DMAP (73.3 mg, 0.60 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por medio de HPLC (EtOAc como eluyente sobre sílica gel) para proporcionar el compuesto deseado del título como un jarabe (51.6 mg, 87%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.84 (t, J = 7.52 Hz, 3 H), 0.91 (t, J = 7.52 Hz, 3 H), 1.25 (m, 5 H), 1.28 (s, 6 H), 1.64 (m, 3 H), 1.67 (s, 6 H), 1.72 (q, J = 7.49 Hz, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 2.02 (q, J = 7.49 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 4.45 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.64 (dd, J = 8.98, 1.76 Hz, 1 H),

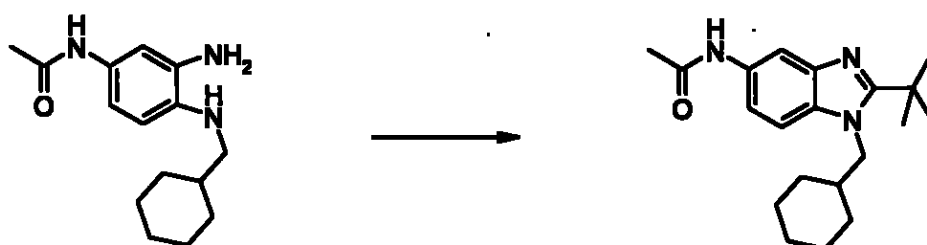
15

20

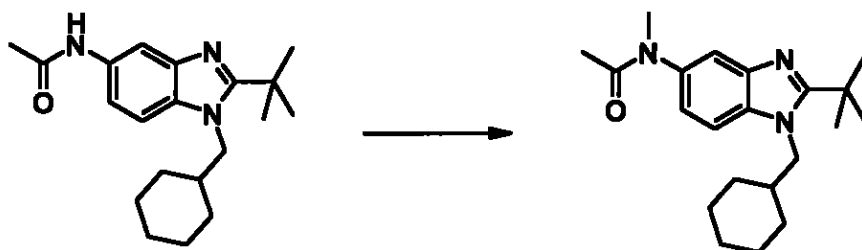
7.85 (d, $J = 9.18$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+$: 398.3. Anal. Calculado para $C_{25}H_{39}N_3O+1.50$ TFA+0.70 H_2O (581.25): C, 57.86; H, 7.27; N, 7.23. Encontrado: C, 57.90; H, 7.19; N, 7.34.

5 Ejemplo 9

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-*il*]acetamida

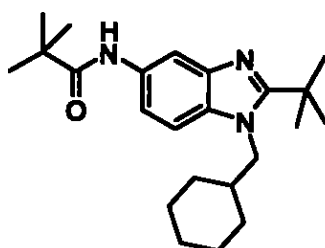


- 10 Siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 6, una mezcla de *N*-(3-amino-4-
[(ciclohexilmetil)amino]fenil]acetamida (1.57 g, 6.0 mmol) (para la preparación
ver en el Ejemplo 6, Paso D) y DMAP (0.15 g, 1.2 mmol) en diclorometano (70
mL) se trató con cloruro de trimetilacetilo (0.83 g, 6.6 mmol) a -10 °C. Después
de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (40
15 mL) y posteriormente se dividió en ocho tubos de prueba con tapa de teflón.
Los recipientes se irradiaron con microondas durante 2h a 170 °C. Después se
purificaron por medio de HPLC (EtOAc como eluyente sobre sílica gel), el
compuesto deseado del título se obtuvo como un sólido blanco (1.42 g, 72%).
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (m, 5 H), 1.64 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.70
20 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 4.45 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H),
7.50 (m, 1 H), 7.84 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H). MS (ESI)
 $(M+H)^+$: 328.3. Anal. Calculado para $C_{20}H_{29}N_3O+1.20$ TFA +0.30 H_2O
(469.71): C, 57.28; H, 6.61; N, 8.95. Encontrado: C, 57.34; H, 6.67; N, 8.85.

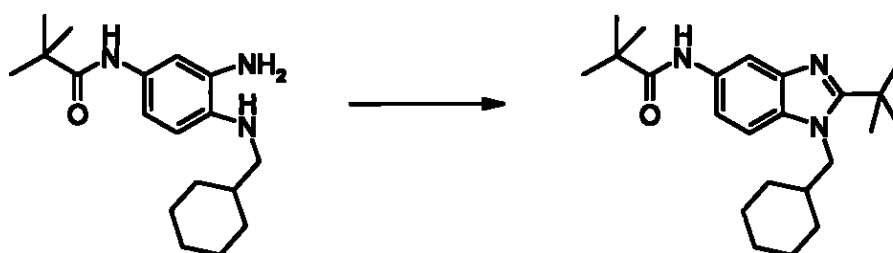
Ejemplo 10***N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida**

5

Se adicionó hidruro de sodio (201.5mg, 5.04 mmol) a una solución de *N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (549.8 mg, 1.68 mmol) (para la preparación ver en el Ejemplo 9) en THF (50 mL) a 0 °C. con agitación durante 30 min. y se adicionó yodometano. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y apagada con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y agua (10 mL). Las dos fases fueron separadas. La acuosa fue extraída con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), solución acuosa saturada de NaCl (20 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó por medio de HPLC (EtOAc como eluyente sobre sílica gel) para proporcionar el compuesto deseado del título como un sólido blanco (580.5 mg, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.26 (m, 5 H), 1.67 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.71 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 4.49 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.40 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺: 342.3. Anal. Calculado para C₂₁H₃₁N₃O+1.30 TFA+0.80 H₂O (504.14): C, 56.23; H, 6.78; N, 8.33. Encontrado: C, 56.21; H, 6.77; N, 8.17.

Ejemplo 11**N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2,2-dimetilpropanamida**

5

Paso A: N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2,2-dimetilpropanamida

10

N-(3-Amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil)-2,2-dimetilpropanamida (para la preparación, ver los siguientes pasos B a D) (174 mg, 0.573 mmol) y DMAP (18 mg, 0.143 mmol) fueron disueltos en 5 mL de DCM. Se adicionó gota a gota

15 cloruro de trimetilacetilo (0.077 mL, 0.630 mmol) y la solución se agitó a RT durante 1h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en 3 mL de ácido acético glacial en un tubo sellado y la solución se calentó a 150°C en un instrumento de microondas Smithsynthesizer (Personal Chemistry) durante 1h.

El solvente fue evaporado *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó

20 con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro.

El producto se purificó por medio de HPLC fase reversa empleando 20-80% CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 170 mg (61%). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄): 1.21 (m, 5 H), 1.29 (s, 9 H), 1.61 (m, 2 H), 1.64 (s, 9 H), 1.66 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J = 9.18, 1.95 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 9.18 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 1.56 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 370.2; Anal. Calculado para C₂₃H₃₅N₃O + 1.6 TFA + 0.2 H₂O: C, 56.64; H, 6.71; N, 7.56. Encontrado: C, 56.67; H, 6.74; N, 7.53.

10

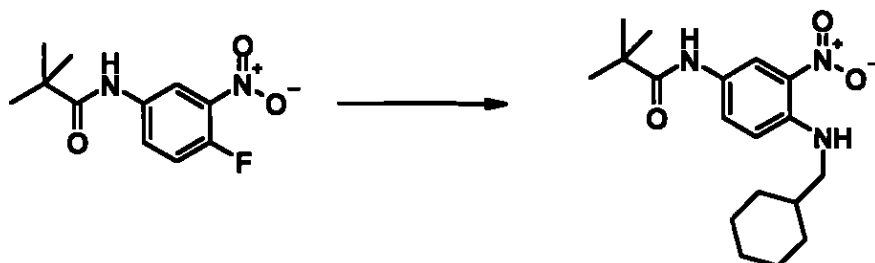
Paso B: N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se disolvieron en 25 mL de DCM: 4-Fluoro-3-nitroanilina (500 mg, 3.20 mmol) y DMAP (586 mg, 4.80 mmol). Se agregó cloruro de trimetilacetilo (0.587 mL, 4.80 mmol) gota a gota y la solución se agitó a RT durante 3h. La solución se lavó con solución de KHSO₄ al 5%, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía empleando EtOAc en hexanos al 35% como eluyente sobre sílica gel para producir el compuesto deseado del título. Rendimiento: 713 mg (93%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D₃): 1.34 (s, 9 H), 7.25 (dd, J = 10.25, 9.08 Hz, 1 H), 7.50 (br.s, 1 H), 7.88 (ddd, J = 9.08, 3.71, 2.83 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J = 6.44, 2.73 Hz, 1 H).

25

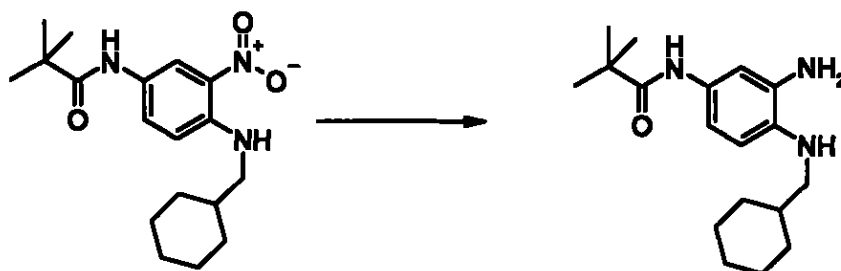
Paso C: N-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}-2,2-dimetilpropanamida



- 5 N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida (158 mg, 0.658 mmol) y ciclohexilmetilamina (0.100 mL, 0.790 mmol) se agitaron en 3 mL de EtOH que contenían trietilamina (0.140 mL, 0.987 mmol) at 75°C for 24h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de KHSO₄ al 5%, solución saturada de NaHCO₃, salmuera se secó sobre MgSO₄ anhidro.
- 10 Rendimiento: 217 mg (99%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D): 0.98 - 1.09 (m, 2 H), 1.17 - 1.28 (m, 3 H), 1.31 (s, 9 H), 1.65 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 1.80 (m, 2 H), 1.82 - 1.84 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 1 H), 3.15 (dd, J = 6.64, 5.47 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 9.37 Hz, 1 H), 7.23 (br.s, 1 H), 7.82 (dd, J = 9.18, 2.54 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H).

15

Paso D: N-{3-Amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanamida

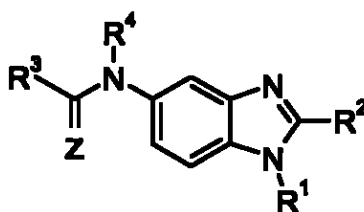


20

N-(4-[(Ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida (215 mg, 0.645 mmol) se disolvió en 20 mL de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de 10% de Pd/C. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H₂ (45 psi) a RT durante 24h. La
5 solución fue filtrada a través de Celita y el solvente se evaporó para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 175 mg (89%); MS (ESI) (M+H)⁺ 304.04.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



5

I

en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

- 10 R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-, alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterociclilo C₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ ó heterociclilo C₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹, es
- 20

sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , R^5R^6N -, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición de R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

en donde R^5 , R^6 y R^7 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 R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de un anillo; y

R^3 es seleccionado de R^6 , R^6O -, y R^6R^9N ;

Cada uno de R^4 , R^8 y R^9 es seleccionado de manera independiente de $-H$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que junto con otro grupo divalente seleccionado de R^4 , R^8 y R^9 forma una porción de un anillo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heterociclo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heterociclo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , o el grupo C_{1-8} divalente, es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino.

2. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, R⁵R⁶N-
alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-
5 C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄,
heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-,
R⁵R⁶NS(=O)₂-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₆,
heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₆,
alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, fenil-alquiloC₁₋₄, fenil-C(=O)-alquiloC₁₋₄,
10 cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-
alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-,
cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₆, heterocicliloC₃₋₆ ó heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-
empleado en la definición de R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más
grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo,
15 hidroxil, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H,
alquiloC₁₋₆ y alqueniloC₂₋₆;

R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆,
cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄,
20 heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-,
fenilo y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆,
cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄,
heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, fenilo ó
heterocicloalquiloC₃₋₆ empleado en la definición de R² es sustituido
25 opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro,
metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil y amino; y

R^3 es seleccionado de R^8 , R^8O- , R^8HN- y R^8R^9N- ;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} y alquenilo C_{2-8} .

10

3. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

Z es $O=$;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , R^5R^6N -alquilo C_{1-4} , R^5O -alquilo C_{1-4} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -; en donde dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , R^5R^6N -alquilo C_{1-4} , R^5O -alquilo C_{1-4} , $R^5C(=O)N(-R^6)$ -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenil- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} ó heterociclilo C_{3-8} - $C(=O)$ - empleado en la definición de R^1 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , R^5R^6N -, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{3-8} -

105

- 66 -

alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo en donde dicho
 alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-
 alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆, heteroariloC₃₋₅, y fenilo empleado en la
 definición de R² es sustituido opcionalmente por uno o más grupos
 5 seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -
 NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y
 alqueniloC₂₋₆; y

R³ es seleccionado de R⁸, R⁸O-, R⁸HN- y R⁸R⁹N-;

10 R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₆,
 alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloC₃₋₅,
 fenilo, heterocicloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, y fenil-alquiloC₁₋₄, en donde dicho alquilo
 C₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloC₃₋₅,
 fenilo, heterocicloC₃₋₅-alquiloC₁₋₄, ó fenil-alquiloC₁₋₄ es sustituido
 15 opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano,
 metoxi, metilo y etilo; y

R⁴ es seleccionado de -H y alquiloC₁₋₄.

4. Un compuesto como se reclama en la reivindicación 1, en donde

20 Z es O=;

R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo,
 ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo,
 bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi,
 ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-
 25 morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetil, 2-pirrolidilmetilo, N-
 metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo,

(2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metil), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolil);

R^2 es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxi-2-propilo y N-morfolinilo;

R^3 es seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, fenilo, piridilo, imidazolilo, naftalenilo, isopropilamino y 2-tienilo; y

R^4 es seleccionado de -H, metilo y etilo.

10

5. Un compuesto seleccionado de:

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiltiofen-2-carboxamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2,2-trimetilpropanamida,

15

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2-dimetilpropanamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,3-dimetilbutanamida,

20

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-isopropil-*N*-metilúrea,

N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida,

N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-isopropilúrea,

25

N-[1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2,2-dimetilbutanamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida,

N-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida,

5 *N*-[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2,2-

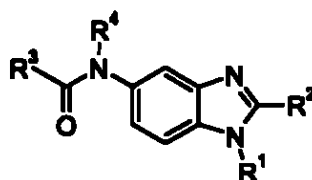
dimetilpropanamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el empleo como un medicamento.

10

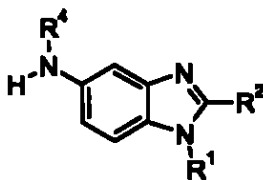
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 8. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula II,



II

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III,



III

con un compuesto de $R^3C(=O)X$ para formar el compuesto de la fórmula II,

20

en donde

X es seleccionado de -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃ y -OCH₂CH₃;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-
alquiloC₁₋₈, R⁵O-alquiloC₁₋₈, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₈,
5 R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₈, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₈,
R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₈,
cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-
alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀amino, R⁵R⁶N-,
R⁵O-, R⁵C(=O)N(-R⁶)-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-,
10 R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀,
cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho
alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₈, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-
alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈,
heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbiloC₁₋₁₀
15 amino, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈,
heterocicliloC₃₋₈ ó heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- empleado en la definición de R¹ es
sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo que consiste de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,
20 alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-
alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-,
heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀,
alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈,
cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈,
25 ariloC₆₋₁₀, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ ó heterocicloalquiloC₃₋₈ empleado en la definición de

R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

en donde R^5 , R^6 y R^7 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 unido con otro R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de anillo;

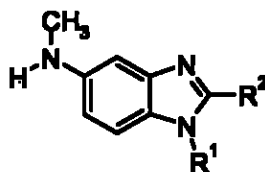
R^3 es seleccionado de R^6 , R^6O- , R^6NH- , R^6R^9N- ;

R^8 y R^9 son seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-6} , fenilo, heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y fenil-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{3-6} , fenilo, heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , ó fenil-alquilo C_{1-4} es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino; y

R^4 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} .

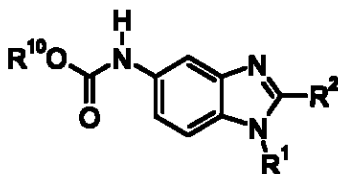
15

9. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula IV



IV

20 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,



V

con un agente reductor seleccionado de AlH_3 , NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{O}-i\text{Pr})_3$, y LiAlH_4 ,
 en donde

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -
 alquilo C_{1-8} , R^5O -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-}
 5 8, $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -alquilo C_{1-8} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -alquilo C_{1-8} ,
 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-}
 8, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} -
 alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilo C_{1-10} amino, $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -,
 R^5O -, $\text{R}^5\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2$ -, $\text{R}^5\text{CS}(=\text{O})_2\text{N}(-\text{R}^6)$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^7)$ -,
 10 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)$ -, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -, cicloalquilo C_{3-10} ,
 cicloalquenilo C_{4-8} , heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} - $\text{C}(=\text{O})$ -; en donde dicho
 alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , arilo C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -
 alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-8} - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-8} , hidrocarbilo C_{1-}
 15 $_{10}$ amino, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} - $\text{C}(=\text{O})$ -, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} ,
 heterociclilo C_{3-8} ó heterociclilo C_{3-8} - $\text{C}(=\text{O})$ - empleado en la definición de R^1 es
 sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno,
 ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
 20 alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} -
 alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ -,
 heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en donde dicho alquilo C_{1-10} ,
 alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} ,
 cicloalquenilo C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , cicloalquenilo C_{4-}
 25 8, heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} ó heterocicloalquilo C_{3-8} empleado en la definición de

R^2 es sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

en donde R^5 , R^6 y R^7 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 unido con otro R^5 , R^6 ó R^7 divalente forma una porción de anillo ; y

R^{10} es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} , y alqueno C_{1-8} .

112

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-11-24-725
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN Y EL USO DE LOS MISMOS", documento escrito en inglés y en español.

Yo, Marie Le François, Notario en Montreal, Québec, Canadá, reconozco que he recibido las firmas de Ziping Liu, Daniel Pagé, Christopher Walpole y Hua Yang en Montreal, Québec, este día veinticuatro de octubre de dos mil cinco. Certifico su identidad y su competencia legal para firmar este documento.

Sello Notarial

(firma: ilegible)

CANADA

PROVINCIA DE QUEBEC

Yo, el suscrito, Michel Poulin, Secretario de la Chambre des notaires du Québec, una orden profesional debidamente constituida en virtud de la Ley Notarial y del Código Profesional, que tiene su Oficina Principal en Montreal, mediante el presente certifico bajo el juramento de mi oficina:

QUE Mtre Marie Le François, Notario de Montreal, es un miembro de la orden Ordre des notaires du Québec desde el día 19 de junio de 1975, fecha de su entrada en el Registro de la Orden;

QUE desde esa fecha, Mtre Le François, siempre ha estado registrada en el Registro de la Chambre des notaires du Québec;

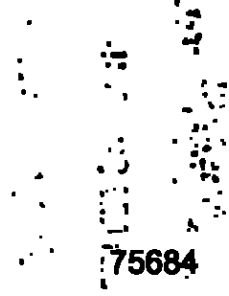
QUE su firma puesta en el documento adjunto corresponde a la registrada en mi oficina de acuerdo con la Ley Notarial.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente certificado en Montreal, este día lunes, 31 de octubre de 2005.

(firma: ilegible)

Michel Poulin, Notario

Secretario



Consularización del documento ante el Consulado General de Colombia en la ciudad de Montreal, Canadá. Certificación No. 1110. Firmada por Eduardo Camacho Barco, Cónsul General de Colombia.

Legalización del documento ante el Ministerio de Relaciones Exteriores. No. 395713 2005 NOV 23 – P 2:44 en el que se certifica que Eduardo Camacho, cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas. (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones. Santafé de Bogotá, D.C.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de noviembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

23925:
Anita Escobar
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 NOV 25 A 11 11
Jefe de Legaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

.1

115

**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACION No. 1110

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que MICHEL POULIN quien firma y otorga autenticidad al presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada el cargo de **SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE LA PROVINCIA DE QUEBEC - CANADA**, jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

Montreal, 31 de Octubre de 2005

Derechos Pagados: US\$24.00

Fondo Rotatorio: US\$15.00

Impuesto de Timbre : US\$0.00



**EDUARDO CAMACHO BARC
Cónsul General de Colombia
Montreal, Canadá**



INES

INCORRESPONSABILIDAD DEL TEXTO

13

Samacho

VE
IA
IAS

NOV 23 2 44

Clup

LEGALIZACIONES
ESTADO C.



Si

116

CANADA
PROVINCE OF QUEBEC

I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Marie Le François, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 19th day of June 1975, date of her entry on the Roll of the Order;

That since that date, Mtre Le François has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec*;

THAT her signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Monday, October 31, 2005.

Michel Poulin, Notary
Secretary



Membre de l'Union Internationale du Notariat Latin

Tour de la Bourse, 800, Place-Victoria, bureau 700, case postale 162, Montréal (Québec) H4Z 1L8
Téléphone : (514) 879-1793 • Télécopieur : (514) 879-1923
admin@cdnq.org

75684

418

ASSIGNMENT
MONTREAL
Notarially signed

TRASPASO

117

Ziping LIU, Daniel PAGÉ, Christopher WALPOLE and
Hua YANG

abajo firmado

Ziping LIU, Daniel PAGÉ,
christopher walpole y
Hua YANG.

domiciled in
AstraZeneca R&D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St
Laurent, Québec H4S 1Z9, Canada

domiciliado en
AstraZeneca R & D Montreal,
7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Québec H4S 1Z9,
Canada

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THEM, PREPARATION THEREOF
AND USES THEREOF // DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN,
PREPARACION Y EL USO DE LOS MISMOS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciled in
SE-151 85 Södertälje, Sweden

domiciliada en
SE-151 85 Södertälje, Suecia

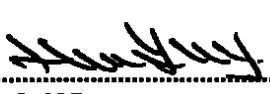
all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

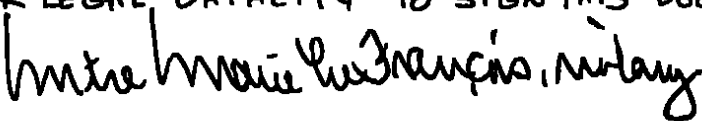

.....
Ziping LIU


.....
Daniel PAGÉ


.....
Christopher WALPOLE


.....
Hua YANG

I, MARIE LE FRANÇOIS, NOTARY IN MONTREAL, QUEBEC, CANADA, ACKNOW-
LEDGE TO HAVE RECEIVED THE SIGNATURES OF ZIPING LIU, DANIEL PAGÉ,
CHRISTOPHER WALPOLE & HUA YANG IN MONTREAL, QUEBEC, CANADA,
THIS TWENTY-FOURTH DAY OF OCTOBER, TWO THOUSAND FIVE; I CERTIFY
THEIR IDENTITY AND THEIR LEGAL CAPACITY TO SIGN THIS DOCUMENT.



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2005, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2005 personally appeared before me, a Notary Public,

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

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2005, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2005 personally appeared before me, a Notary Public,

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

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 121

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	05 123380
	Solicitud internacional	GB2004/002430
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	298
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 ABR. 2006

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

adpa1