



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-123385

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACION
DE ESTOS Y USOS DE ESTOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 235/08

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 5 DIC 2005

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05123045 00000000 Folios: 113
Fecha (AÑO): 2005-12-05 17:54:44
Trámite : 011 PCT-PATENT 270 FASE NAC1 411 PRESENTAR
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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-151 85 Södertälje, Suecia.
Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, 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
APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **LIU, Ziping; PAGÉ, Daniel; WALPOLE, Christopher y YANG, Hua.**
Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent,
Québec H4S 1Z9.
Nacionalidad o Domicilio: Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/002427 Fecha: 09/06/04

Publicación Internacional No. WO 2004/108888 A1 Fecha: 18/12/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN DE ESTOS Y USOS DE ESTOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 235/08 ; A61K 31/4184 A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

10/06/03

(31) Número de Solicitud

0301699-5

⑨

Comprobante de Pago No. 05-88,888

Fecha: Noviembre 17 de 2005

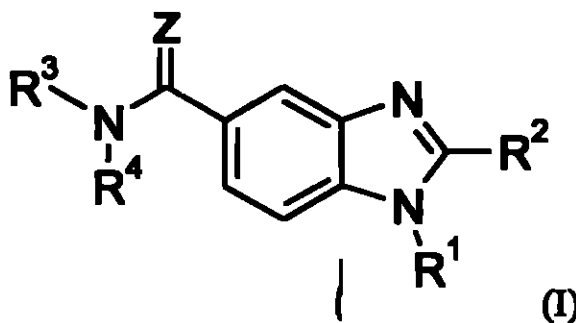
10

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, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122345 00000000
Fecha (APD): 2005-12-05 17:54:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,688
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

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	41400621	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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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

T.P. No. 53.215

30

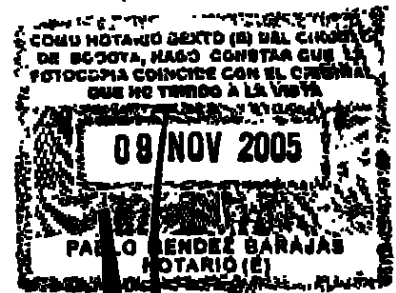
A

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES



Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


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

4

APOSTILLA

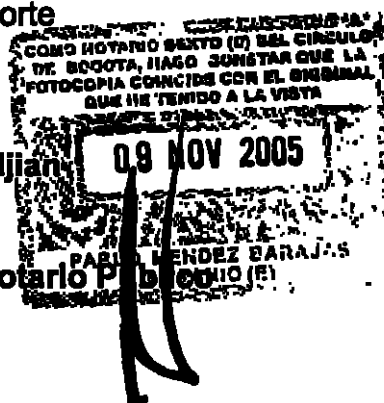
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Este documento público

2. ha sido firmado por
3. actuando como
4. y lleva el sello/estampilla

John Halg Erkserdjian
Notario Público
del Mencionado Notario Público



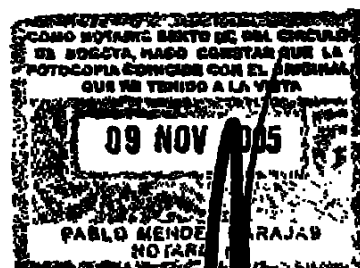
Certificado

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 M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINAISTICA

750115
MURKIN APRIL 1944
TALLERON, FRANCE
US ARMY AIRCRAFT



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.

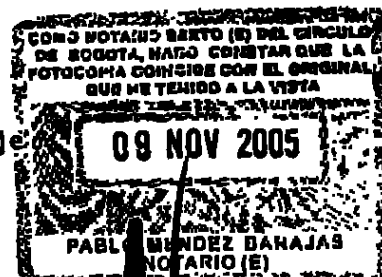
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

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 of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

7

{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 Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came

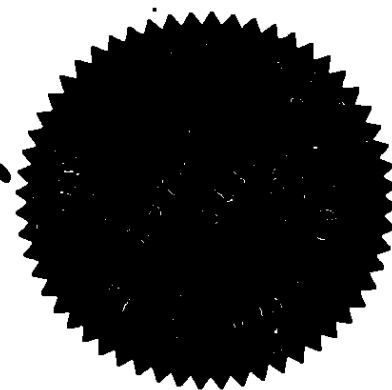
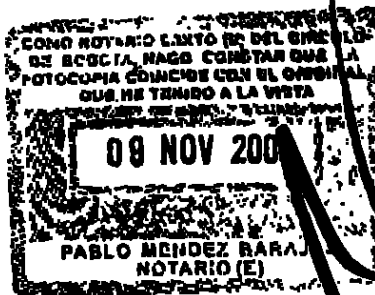
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the 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



7

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 Haig Elserdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. the/le 02 August 2004

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



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Procesamiento de Documentos Digitales

Expediente No		05173385	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

 sobre vacio

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002427

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 C07D235/08 C07D401/06 C07D405/06 A61K31/4184 A61P25/00 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
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 Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internacional, BEILSTEIN Dato, PAJ, WPI Dato		
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) el documento completo	1-12
X	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 de Diciembre de 1998 (1998-12-09) el documento completo	1-12
X	GOEKER H Y COL: "SÍNTESIS DE ALGUNAS NUEVAS BENZIMIDAZOLCARBOXAMIDAS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 53, no. 6, 1998, páginas 415-420, XP000942653 ISSN: 0014-827X tabla 1	1-12
☒ 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 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 9 de Septiembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 22/09/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Lauro, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 9 extracto, 10 y 11 tarjeta

9

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002427

10

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	GOEKER H Y COL: "SINTESIS DE BENCIMIDAZOL-5(6)-CARBOXAMIDAS 1,2-DISUSTITUIDAS Y EVALUACION DE SU ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 51, no. 1, 1996, páginas 53-58, XP000942654 ISSN: 0014-827X tabla 1	1-12
X	H. GÖKER Y COL: BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, 2002, páginas 2589-2596, XP002295583 ejemplos 37, 39; tabla 1	1-12
X	US 6 348 032 B1 (DKES ULRICH Y COL) 19 de Febrero de 2002 (2002-02-19) ejemplos	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0176, no. 74 (C-1140), 10 de Diciembre de 1993 (1993-12-10) & JP 5 222000 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD), 31 de Agosto de 1993 (1993-08-31) * ver RN 152712-72-6 * resumen	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 06, 28 de Junio de 1996 (1996-06-28) & JP 8 048671 A (KUREHA CHEM IND CO LTD), 20 de Febrero de 1996 (1996-02-20) * ver RN 176963-84-1 * resumen	1-12
P,X	WO 03/053938 A (NOVO NORDISK AS) 3 de Julio de 2003 (2003-07-03) ejemplos	1-12
A	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL)) 3 de Abril de 2003 (2003-04-03) el documento completo	1-12

713

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 2004/002427

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	25-04-2002
		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	16-04-1998
		TW	548272 B	21-08-2003
		ZA	9708998 A	20-04-1998
US 6348032 B1	19-02-2002	US	2002082280 A1	27-06-2002
JP 5222000 A	31-08-1993	NINGUNO		
JP 8048671 A	20-02-1996	JP	3295277 B2	24-06-2002
WO 03053938 A	03-07-2003	WO	03047626 A1	12-06-2003
		WO	03053938 A1	03-07-2003
		EP	1453541 A1	08-09-2004
		US	2003138416 A1	24-07-2003
		US	2003212119 A1	13-11-2003
WO 03027076 A	03-04-2003	CA	2457444 A1	03-04-2003
		WO	03027076 A2	03-04-2003
		EP	1438296 A2	21-07-2004

714

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

'GB2004/002427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/08 C07D401/06 C07D405/06 A61K31/4184 A61P25/00

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)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

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	1-12
X	EP 0 882 718 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 December 1998 (1998-12-09) the whole document	1-12
X	GOEKER H ET AL: "SYNTHESIS OF SOME NEW BENZIMIDAZOLECARBOXAMIDES AND EVALUATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 53, no. 6, 1998, pages 415-420, XP000942653 ISSN: 0014-827X table 1	1-12
	-/-	

☒ 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

9 September 2004

Date of mailing of the international search report

22/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/GB2004/002427

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOEKER H ET AL: "SYNTHESIS OF 1,2-DISUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE-5(6)-CARBOXAMIDES AND EVALUATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 51, no. 1, 1996, pages 53-58, XP000942654 ISSN: 0014-827X table 1	1-12
X	H. GÖKER ET AL.: BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, 2002, pages 2589-2596, XP002295583 examples 37,39; table 1	1-12
X	US 6 348 032 B1 (IXKES ULRICH ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) examples	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0176, no. 74 (C-1140), 10 December 1993 (1993-12-10) & JP 5 222000 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD), 31 August 1993 (1993-08-31) * see RN 152712-72-6 * abstract	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 06, 28 June 1996 (1996-06-28) & JP 8 048671 A (KUREHA CHEM IND CO LTD), 20 February 1996 (1996-02-20) *see RN 176963-84-1 * abstract	1-12
P,X	WO 03/053938 A (NOVO NORDISK AS) 3 July 2003 (2003-07-03) examples	1-12
A	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J ; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL) 3 April 2003 (2003-04-03) the whole document	1-12

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/682004/002427

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
US 6348032 B1	19-02-2002	US 2002082280 A1	27-06-2002
JP 5222000 A	31-08-1993	NONE	
JP 8048671 A	20-02-1996	JP 3295277 B2	24-06-2002
WO 03053938 A	03-07-2003	WO 03047626 A1 WO 03053938 A1 EP 1453541 A1 US 2003138416 A1 US 2003212119 A1	12-06-2003 03-07-2003 08-09-2004 24-07-2003 13-11-2003
WO 03027076 A	03-04-2003	CA 2457444 A1 WO 03027076 A2 EP 1438296 A2	03-04-2003 03-04-2003 21-07-2004

7A

(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 2004/108688 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 235/08,
401/06, 405/06, A61K 31/4184, A61P 25/00

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2004/002427

(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:
0301699-5 10 de Junio de 2003 (10.06.2003) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Madagascar, Estados Unidos de América):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje
(SE).

(71) Solicitante (para Madagascar 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, Ziping [CA/CA]; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec
H4S 1Z9 (CA). PAGÉ, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca
R & D Montreal, 7171 Fredrick-Banting, St Laurent,
Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher
[GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171
Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).
YANG, Hua [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal,
7171 Fredrick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9
(CA).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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.

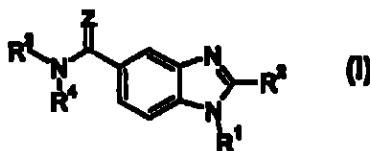
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,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

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN DE ESTOS Y
USOS DE ESTOS



(57) Resumen: Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos: en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y Z son como
se definieron en la descripción así como las sales y se preparan las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son
útiles en terapia, en particular 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 2004/108688 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 235/08,
401/06, 405/06, A61K 31/4184, A61P 25/00

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

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/002427

(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:
0301699-5 10 June 2003 (10.06.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA 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 LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

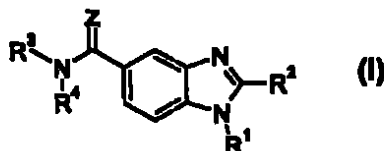
(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Zip-
ing [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171
Frederick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).
PAGE, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal,
7171 Frederick-Banting, St Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R &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

Published:

— with international search report

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

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

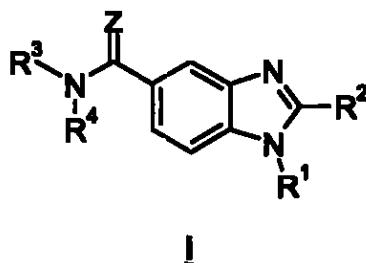


(57) Abstract: Compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and Z are as defined
in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in
therapy, in particular in the management of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

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

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dichos 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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-, usados en la definición de R¹ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, 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 dichos 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 y heterocicloalquiloC₃₋₈ usados en la definición de R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, 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 grupoC₁₋₈ divalente que, junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -H, -OH, amino, R⁶ y -O-R⁶, en donde R⁶ es seleccionado independientemente de alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que junto con otro R⁶ divalente forma una porción de un anillo, en donde R³ y R⁴ no son -H al mismo tiempo, y en donde dicho alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, o grupoC₁₋₈ divalente, en la definición de R⁶ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado a este, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶.

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

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, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-, 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, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀,

ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente 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 o heterocicloalquiloC₃₋₆, usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y -NR⁵R⁶;

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -OH, amino, alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆, o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, carboxi, metilo y etilo; y

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

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

Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, 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, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆ o

heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente 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 usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y alquieniloC₂₋₆; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -OH, amino, alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo y etilo.

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

Z es O=;

R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranylmetilo, 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)metilo, (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

67 72

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, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, N-morfolinilo, y 2-metoxi-2-propilo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-ilo, N-morfolinilo.

5. Un compuesto seleccionado de:

2-ter-butil-N,N-dietil-1-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N,N-dietil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-bencimidazol,

1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol,

1-(ciclohexilmetil)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol,

~~25~~

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1H-bencimidazol,

(4R)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

(4S)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etil-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

(4R)-2-[[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

(4S)-2-[[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1H-bencimidazol,

(4R)-2-[[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

(4S)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

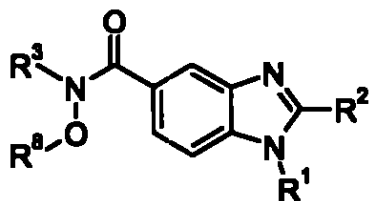
2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etoxi-N-etil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol,

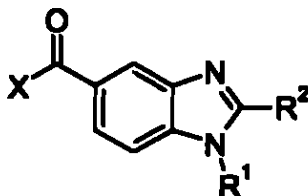
2-ter-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.**
- 7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.**
- 8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.**
- 9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de 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 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.**
- 11. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de tal terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.**
- 12. Un método para preparar un compuesto de formula II,**



II

que comprende el paso de la reacción de un compuesto de formula III,



III

con un compuesto de R^3NHOR^8 para formar el compuesto de formula II, en donde

X es seleccionado de Cl, Br, I y OH;

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

R^2 es seleccionado del grupo consistente 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} , ciclalquenilo 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} , ciclalquenilo C_{4-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} o heterocicloalquilo C_{3-8} usado en la definición de R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y $-NR^5R^6$;

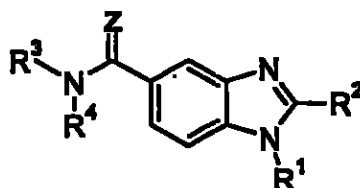
en donde R^5 , R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que, junto con otro R^5 , R^6 o R^7 divalente, forma una porción de un anillo;

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que, junto con un R^6 divalente, forma una porción de un anillo; y

R^6 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , y un grupo C_{1-8} divalente que, junto con un R^3 divalente forma una porción de un anillo.

What is claimed is:

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



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 carboxy, 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 -NR⁵R⁶;

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 and R^4 are independently selected from $-H$, $-OH$, amino, R^8 and $-O-R^8$, wherein R^8 is independently selected from 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^8 forms a portion of a ring, wherein R^3 and R^4 are not $-H$ at the same time, and wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, or divalent C_{1-6} group in defining R^8 is optionally substituted by one or more groups selected from carboxy, halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, hydroxy, carboxy and $-NR^5R^6$; or R^3 and R^4 together with the nitrogen connected thereto form a portion of a 5- or 6-membered ring, wherein said ring is optionally substituted by one or more groupd selected from carboxy, halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, hydroxy, carboxy and $-NR^5R^6$.

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 selected from carboxy, halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and R^5R^6N- ;

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 carboxy, halogen, cyano, nitro, methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, hydroxy and R^5R^6N- ;

R^3 and R^4 are independently selected from -OH, amino, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy, or R^3 and R^4 together with the nitrogen connected thereto form a portion of a 5- or 6-membered ring, wherein said ring is optionally substituted by a group selected from hydroxy, carboxy, methyl and ethyl; and

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

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,
 10 $R^5C(=O)N(-R^6)-C_{1-4}$ 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 R^5R^6N- ;

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

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

R^3 and R^4 are independently selected from -OH, amino, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy; or R^3 and R^4 together with the nitrogen connected thereto form a portion of a 5- or 6-membered ring wherein said ring is optionally substituted by a group selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methyl and ethyl.

30

4. A compound as claimed in claim 1, wherein

Z is O=;

30

- 56 -

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-difluoro-cyclohexylmethyl, 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-isoindole-1-yl)methyl, and 5-(2-methylthiazolyl);

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; and

R³ and R⁴ are independently selected from methyl, ethyl, hydroxy, methoxy and ethoxy; or R³ and R⁴ together with the nitrogen connected thereto form a group selected from isoxazolidin-2-yl, 4-hydroxy-isoxazolidin-2-yl, 4-hydroxy-4-methyl-isoxazolidin-2-yl, N-morpholinyl.

5. A compound selected from:

2-*tert*-Butyl-*N,N*-diethyl-1-([(2*R*)-1-methylpiperidin-2-yl]methyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N,N*-diethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,
2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-*N*-morpholin-4-yl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1*H*-benzimidazole,

1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)carbonyl]-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazole,

33

1-(Cyclohexylmethyl)-5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]carbonyl}-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazole,

1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-5-(isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-1*H*-benzimidazole,

5 (4*R*)-2-{[1-(cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-4-methylisoxazolidin-4-ol,

(4*S*)-2-{[1-(cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-4-methylisoxazolidin-4-ol,

2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N*-methoxy-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

10 2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N*-ethoxy-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N*-ethyl-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

(4*R*)-2-{[2-*Tert*-butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}isoxazolidin-4-ol,

15 (4*S*)-2-{[2-*Tert*-butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}isoxazolidin-4-ol,

2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-5-(isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-1*H*-benzimidazole,

(4*R*)-2-{[2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-4-methylisoxazolidin-4-ol,

20 (4*S*)-2-{[1-(Cyclohexylmethyl)-2-(1,1-dimethylpropyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl}isoxazolidin-4-ol,

2-*tert*-Butyl-1-(cyclohexylmethyl)-*N*-ethoxy-*N*-ethyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

25 2-*tert*-Butyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide,

2-*tert*-Butyl-5-(isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)-1*H*-benzimidazole,

2-*tert*-Butyl-1-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30

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

32

- 58 -

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.

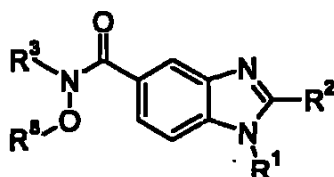
8. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety disorders.

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.

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

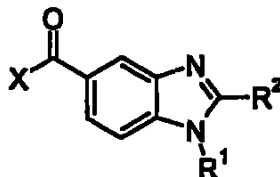
11. A method for the therapy of pain in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

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



II

comprising the step of reacting a compound of formula III,



III

with a compound of R^3NHOR^4 to form the compound of formula II, wherein

X is selected from Cl, Br, I and OH;

33

34

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

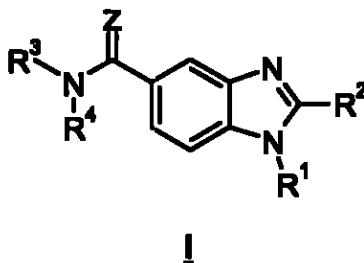
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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 DE ESTOS Y USOS DE ESTOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos:



en donde R¹, R², R³, R⁴ y Z son como se definieron en la descripción así como las sales y se preparan las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

1 26

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPUESTOS QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN DE ESTOS Y USOS DE ESTOS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. Campo de la invención

La invención está relacionada con compuestos terapéuticos que son ligandos del receptor CB₁, las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, los procesos de fabricación de estos y usos de estos, y más particularmente con los compuestos que son agonistas del receptor CB₁. Más particularmente, la presente invención está relacionada con 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 cardiovasculares.

2. Discusión de la Tecnología Relevante

El manejo del dolor ha sido un campo de estudio importante por muchos años. Se ha conocido bien que los ligandos del receptor canabinoide (e.g., receptor CB₁, receptor CB₂) incluyendo agonistas, antagonistas y agonistas inversos producen alivio del dolor en una variedad de modelos de animales por la interacción con los receptores CB₁ y/o CB₂. Generalmente, los receptores CB₁ están localizados predominantemente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB₂ están localizados principalmente en la periferia y están principalmente restringidos a las células y tejidos derivados del sistema inmune.

Aunque los agonistas del receptor CB₁, tales como Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) y anadamida, son útiles en modelos de antinocicepción en animales, tienden a ejercer efectos secundarios no deseados del SNC, e.g., efectos secundarios psicoactivos, el potencial abuso, dependencia de fármaco y tolerancia, etc. Estos efectos secundarios indeseados son conocidos por estar mediados por los receptores CB₁ localizados en el SNC. Hay líneas de evidencia, sin embargo, que sugieren

12 37

que los agonistas de CB₁ que actúan en sitios periféricos o con exposición del SNC limitado, pueden manejar el dolor en humanos o animales con perfil in vivo global mucho más mejorado.

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ tales como agonistas, antagonistas o agonistas inversos que sean útiles en el anejo del dolor o tratamiento de otros síntomas o enfermedades relacionadas con efectos secundarios del SNC reducidos o mínimos.

REVELACION DE LA INVENCION

La presente invención provee ligandos del receptor CB₁ que son útiles en el tratamiento del dolor y otros síntomas o enfermedades relacionadas.

Definiciones

A menos que se especifique de otra forma en esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas declaradas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que está incorporada aquí para referencia para sus nombres de estructura química ejemplar y reglas sobre el nombramiento de estructuras químicas. Opcionalmente, un nombre de un compuesto se puede generar usando un programa de nombramiento químico: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/Septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

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

El término "C_{m-n}" o "grupo C_{m-n}" usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono, 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 1 a 6 átomos de carbono, y que tiene 0 a 6 heteroátomos multivalentes seleccionados de O, S, N y P.

40

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solamente átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término "radical hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de remover uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente 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 estar saturado o insaturado, conteniendo uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

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

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

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

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

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

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

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

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

6

A1

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

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

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

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

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, 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.

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

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

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

44

metoxi, cloro, y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenilo.

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

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

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 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*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

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.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalezina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol,

/ A3

benztiazol, bencimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

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

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

Además, heterocíclico incluye heterocíclicos o heteroarilos aromáticos, 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.

Adicionalmente, heterocíclico abarca heterocíclicos policíclicos (incluyendo aromáticos y no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatínilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo,

46

/ A

benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

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

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

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

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

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

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

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halógenoado" usado como un prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo es reemplazado con uno o más halógenos.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

7R

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

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

Cuando un primer grupo, estructura, o átomo está "directamente conectado" a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

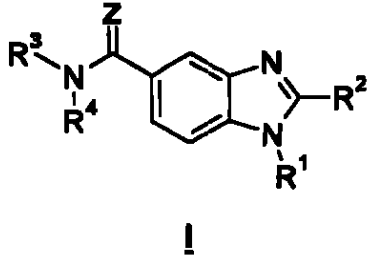
"Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces simples. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono, y este átomo de carbono generalmente adopta una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

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

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar consecuentemente. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar ya sea un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para desordenes crónicos.

Resumen de la invención

Esta invención abarca los compuestos de acuerdo con la formula I:



en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₆, R⁵O-alquiloC₁₋₆, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₆, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dichos alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₆ o heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-, usados en la definición de R¹ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₁₀,

alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dichos alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₆,

cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₆ usados en la definición de R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

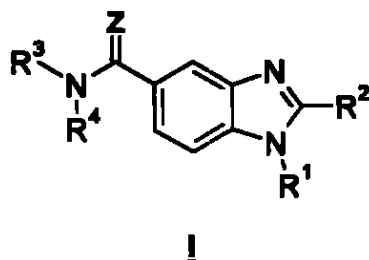
en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupoC₁₋₆ divalente que, junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -H, -OH, amino, R⁸ y -O-R⁸, en donde R⁸ es seleccionado independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupoC₁₋₆ divalente que junto con otro R⁸ divalente forma una porción de un anillo, en donde R³ y R⁴ no son -H al mismo tiempo, y en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, o grupoC₁₋₆ divalente, en la definición de R⁸ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado a este, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶.

La invención también abarca estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos, precursores hidrolizables *in-vivo* y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, formas solvatadas o no solvatadas de los compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas y formulaciones que los contienen, los métodos para usarlos para tratar enfermedades y condiciones ya sea solos o en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activos, los procesos e intermediarios usados para prepararlos, los usos de estos como medicamentos, los usos de estos en la fabricación de medicamentos y usos para diagnóstico y propósitos analíticos.

Descripción de las Realizaciones Preferidas

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula I, una sal farmacéuticamente aceptble de este, diastereomeros, enantiómeros, o mezclas de estos:



en donde

Z es seleccionado de O= y S=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₆, R⁵O-alquiloC₁₋₆, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NS(=O)₂-alquiloC₁₋₆, R⁵CS(=O)₂N(-R⁶)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NC(=O)N(-R⁷)-alquiloC₁₋₆, R⁵R⁶NS(=O)₂N(R⁷)-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocidiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocidiloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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, heterocidiloC₃₋₆ y heterocidiloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocidiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocidiloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocidiloC₃₋₆ y heterocidiloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆,

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, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₈, usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionado de carboxi, 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 grupoC₁₋₈ divalente, que junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -H, -OH, amino, R⁵ y -O-R⁸, en donde R⁸ es seleccionado independientemente de alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que, junto con otro R⁸ divalente forma una porción de un anillo, en donde R³ y R⁴ no son -H al mismo tiempo, y en donde dicho alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, o grupoC₁₋₈ divalente en la definición de R⁸ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶.

Particularmente, los compuestos de la presente invención son aquellos de formula I, en donde

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, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho

15 20

alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alquinoC₂₋₈, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquenoC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-, fenilo y heterocicloalquiloC₃₋₈, en donde dicho alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, fenilo o heterocicloalquiloC₃₋₈, usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y -NR⁵R⁶;

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -OH, amino, alquiloC₁₋₈ y alcoxiC₁₋₈, o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, carboxi, metilo y etilo; y

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₈ y alquenoC₂₋₈.

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

Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho

32

alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆ o heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente 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 usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos , seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y alquenoC₂₋₆; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -OH, amino, alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo y etilo.

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

Z es O=;

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

52

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)metilo), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

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, N-morfolinilo, y 2-metoxi-2-propilo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de metilo, etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-4-metil-isoxazolidin-2-ilo, N-morfolinilo.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir, y ser aislados como formas enantioméricas o diastereoméricas o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racematos o mezclas de estos, de un compuesto de Formula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparados, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos 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 Formula I. También se entenderá que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de formula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas esas formas solvatadas de los compuestos de formula I.

53

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

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

Hemos encontrado que los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores CB1. Más particularmente, los compuestos de la invención muestran actividad selectiva como agonista de los receptores CB1 y son útiles en terapia, especialmente para el alivio de diferentes condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuroático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor visceral etc. Sin embargo, esta lista no debe interpretarse como exhaustiva. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales la disfunción de los receptores CB1 está presente o implicada. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, desordenes de ansiedad, desordenes gastrointestinales y desordenes cardiovasculares.

16 3A

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, diferentes alergias, para uso como agentes anti-tumorales y agentes anti virales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad en donde la degeneración o disfunción de los receptores canabinoides está presente o implicada en ese paradigma. Esto puede involucrar el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tales como tomografía de emisión de positrón (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y desordenes relacionados con el estrés tales como desordenes de estrés post-traumático, desorden de pánico, desorden de ansiedad generalizado, fobia social, y desorden obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diferentes enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diferentes desordenes gastrointestinales, e.g. constipación, desordenes gastrointestinales funcionales tales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros desordenes motores, daño cerebral traumático, ataque, cardioprotección seguida del infarto al miocardio, daño espinal y adicción a las drogas, incluyendo el tratamiento del alcohol, nicotina, opioides y otro abuso de drogas, y para desordenes del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreada. Usualmente se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para alcanzar un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (e.g. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta combinación están incluidos anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

4

70 5

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la formula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la formula I anterior, es administrada a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

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

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

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que hayan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" se debe interpretar consecuentemente. El término "terapia", dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar ya sea un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapi continuada para desordenes crónicos.

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 de cáncer, y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma de

JB

una composición farmacéutica convencional por medio de cualquier ruta incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratorácicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oralmente, intravenosamente o intramuscularmente.

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

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

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

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

Para preparar composiciones supositorias, una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en esta, por ejemplo, con agitación. La mezcla homogénea fundida es entonces vertida en moldes de tamaño conveniente y se dejan enfriar y solidificar.

2/ 57

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

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un vehículo que provee una cápsula en la cual el componente activo (con o son otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está de esta forma en asociación con este. También se incluyen los cachets.

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

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

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

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

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede ser determinada, por el uso de criterios conocidos incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretada

60

25 A

dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida, por aquel de habilidad ordinaria en la técnica.

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

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

Adicionalmente se provee el uso de cualquier compuesto de acuerdo con la Formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diferentes condiciones de dolor incluyendo, pero sin limitarse a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer, y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la formula I anterior, es administrado a un paciente en necesidad de tal terapia.

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

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

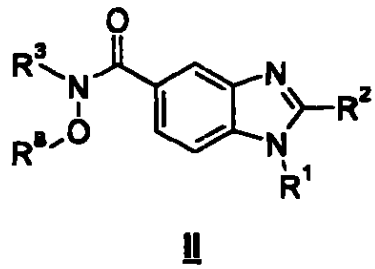
Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

SA

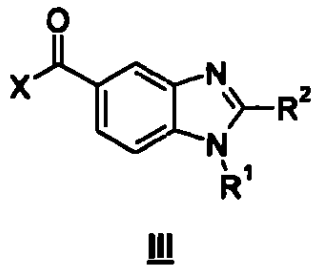
24 51

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para preparar los compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula II, que comprende el paso de



La reacción de un compuesto de formula III,



con un compuesto de R³NHOR⁶ para formar el compuesto de formula II, en donde

X es seleccionado de Cl, Br, I y OH;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniiloC₂₋₁₀, 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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀,

62

28 88

alquiniloC₂₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₆, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₆, hidrocarbílaminoc₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₆ o heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈, R⁵R⁶N-, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₆ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y amino;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₆ divalente que, junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo;

R³ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₆ divalente que, junto con un R⁸ divalente, forma una porción de un anillo; y

R⁸ es seleccionado de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₆ divalente que, junto con un R³ divalente forma una porción de un anillo.

Particularmente, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula II, en donde R¹ es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranylmetilo, tetrahydrofuranylmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-morfolineto,

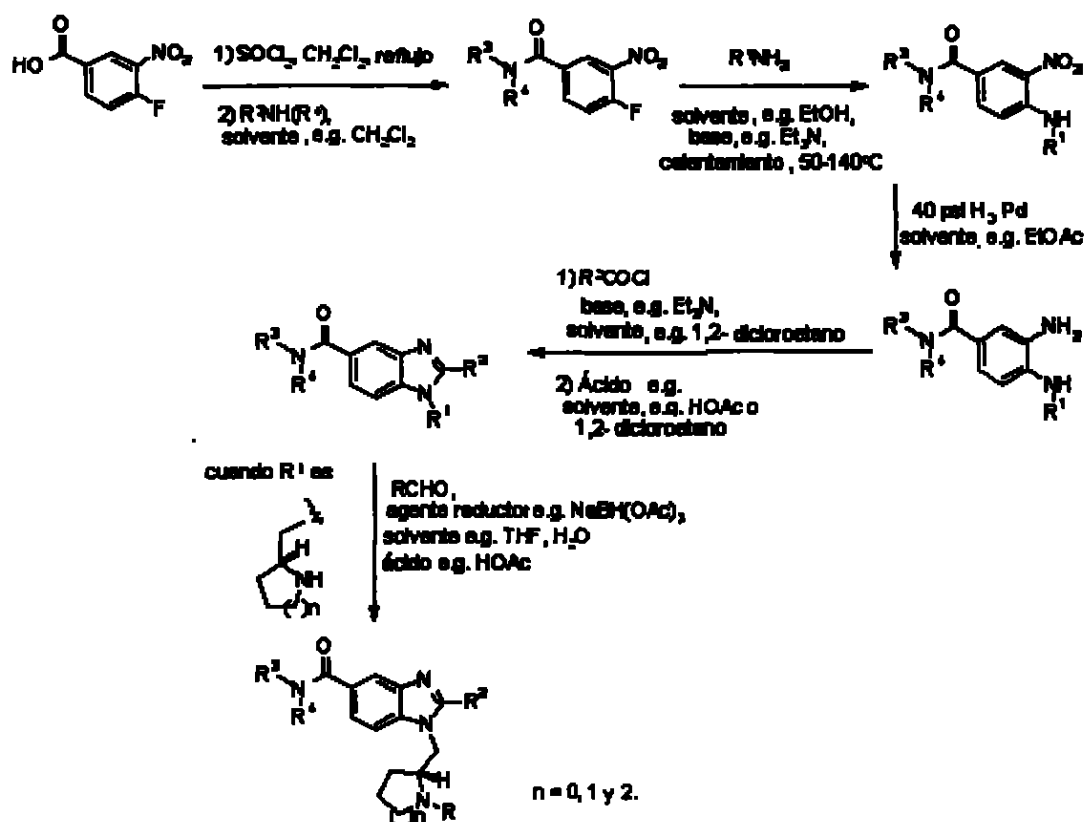
4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metilo), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

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; y

R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{1-6} .

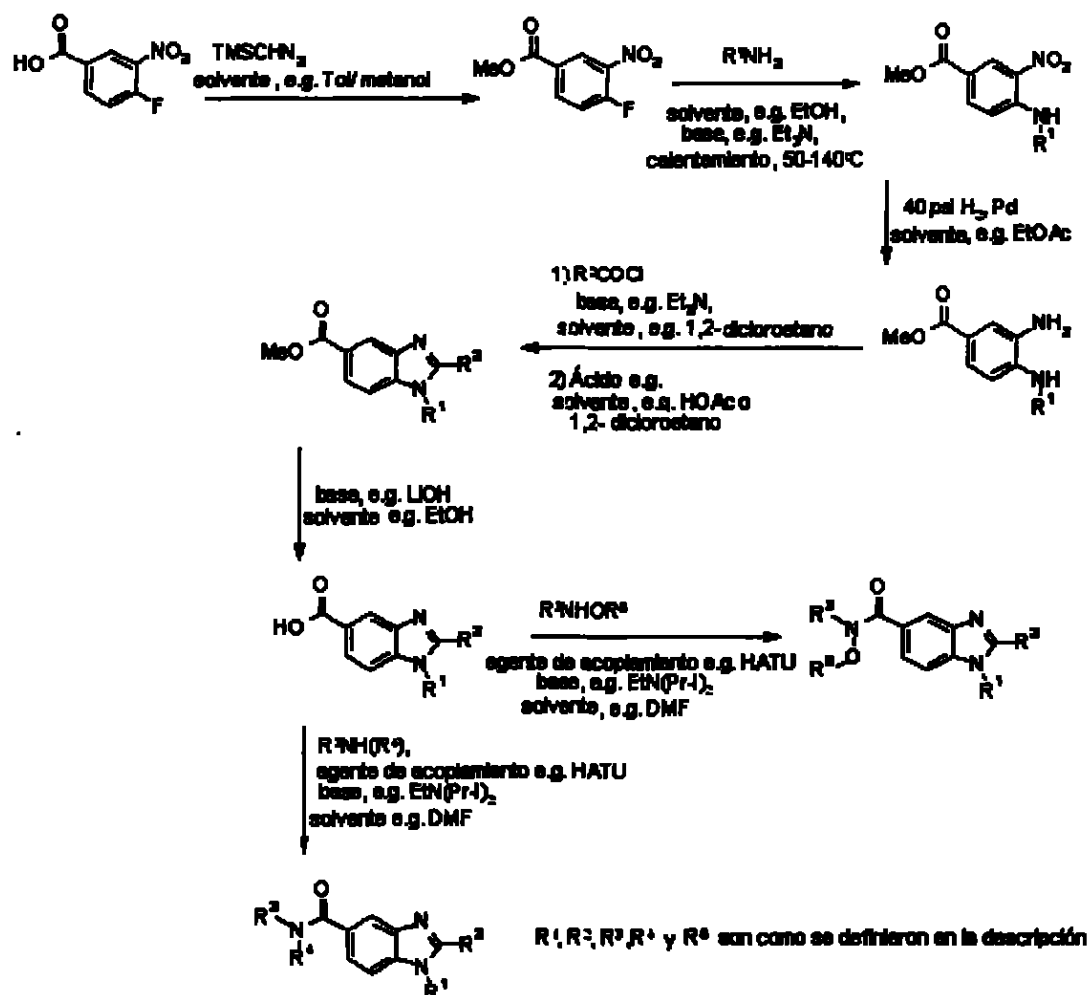
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas de los Esquemas 1-3 usando uno o más métodos descritos anteriormente.

Esquema 1. (Una ruta sintética para la síntesis de compuestos que incluyen los Ejemplos 1 y 2)

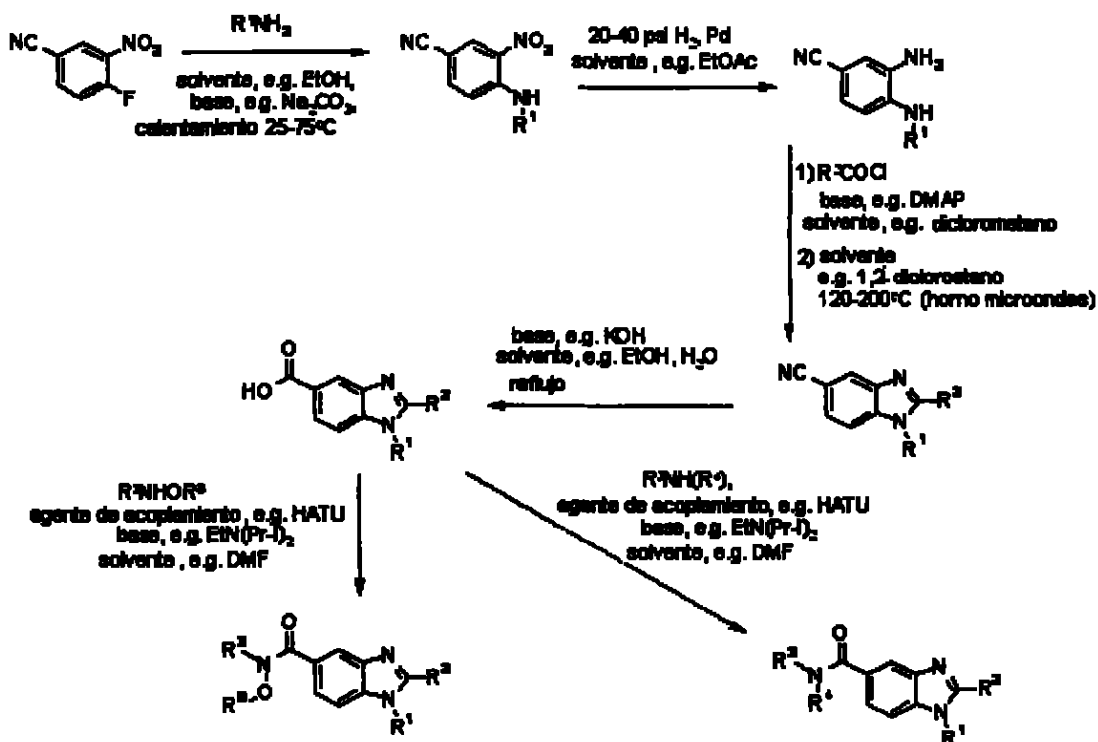


R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron en la descripción. R es alquilo C_{1-4} .

Esquema 2. (Una ruta sintética para la síntesis de los compuestos que incluyen los Ejemplos 3 y 23)



Esquema 3. (Una ruta sintética para la síntesis de los compuestos que incluyen los Ejemplos 4-22)



R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron en la descripción

Evaluación Biológica

Enlace del receptor hCB₁ y hCB₂

Membranas del receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB1) o receptor CB₂ humano de BioSignal (hCB2) son descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja de medida 25 de punta roma, diluidas en el amortiguador de enlace canabinoide (Tris 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM, y 0.5 mg/mL de BSA libre de ácido graso, pH 7.4) y alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína, son distribuidas en placas de 96 agujeros. La IC₅₀ de los compuestos de la invención en hCB₁ y hCB₂ es evaluada a partir de curvas de dosis-respuesta de 10 puntos hechas con ³H-CP55,940 de 20000 a 25000 dpm por agujero (0.17-0.21 nM) en un volumen final de 300 µl. Se determinó el enlace total y no específico en ausencia y presencia de 0.2 µM de HU210 respectivamente. Las placas

75 6A

son vortiveadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas a través de Unifiltros GF/B (premojados en 0.1% de polietilenimina) con el Tomtec o recolector Packard, usando 3 mL de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, 0.5 mg de BSA pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 µl/agujero de líquido de cintilación MS-20.

Enlace de GTPγS de hCB₁ y hCB₂

Membranas del receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o receptor CB₂ humano (BioSignal) son desongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja de medida 25 de punta roma, y diluidas en el amortiguador de enlace de GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7.4, 0.1% de BSA). Se evalúa el EC₅₀ y E_{max} de los compuestos de la invención a partir de curvas de dosis-respuesta de 10 puntos hechas en 300µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de GTPγ³⁵S por agujero (0.11 –0.14 nM). El enlace estimulado basal y máximo es determinado en ausencia y presencia de Win 55,212-2 1 µM (hCB₂) o 10 µM (hCB₁) respectivamente. Las membranas son pre-incubadas por 5 minutos con GDP 56.25 µM (hCB₂) o 112.5 µM (hCB₁) antes de la distribución en placas (GDP final 15 µM (hCB₂) o 30 µM (hCB₁)). Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas sobre Unifiltros GF/B (premojados en agua) con el Tomtec o recolector Packard usando 3 ml de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 µl/agujero de líquido de cintilación MS-20. Los estudios inversos de antagonista se hacen de la misma forma excepto que se hace (a) una curva de dosis-respuesta agonista en presencia de una concentración constante de antagonista, o (b) se hace una curva de dosis-respuesta en presencia de una concentración constante de agonista.

6A

Con base en los ensayos anteriores, se determinó la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular usando 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 un estándar o concentración de ligando radiactivo de referencia en ese momento; y

K_d es la constante de disociación del ligando radiactivo hacia el receptor particular.

Usando los ensayos mencionados anteriormente, la K_i hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención se mide para estar en el rango de 36-5700 nM. La K_i hacia los receptores CB_2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención se mide para estar en el rango de aproximadamente 1.6-36 nM.

Usando los ensayos descritos anteriormente, la IC_{50} hacia el receptor CB_1 para la mayoría de los compuestos de la presente invención está generalmente en el rango de 16.2 nM – 5655.7 nM.

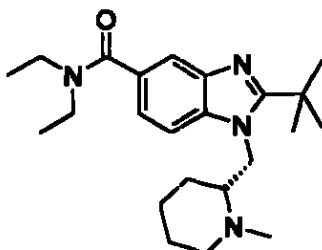
EJEMPLOS

La invención se describirá adicionalmente en más detalle mediante los siguientes Ejemplos que describen los métodos por los cuales los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar y probar biológicamente, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

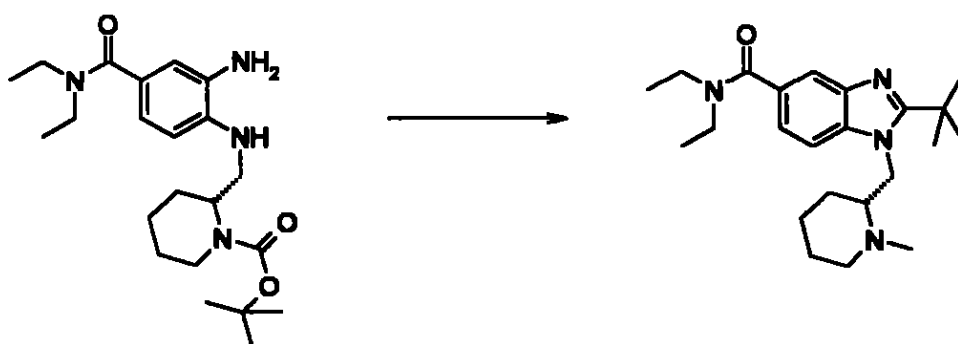
61 68

Ejemplo 1

2-ter-butil-N,N-dietil-1-(((2R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Paso A. 2-ter-butil-N,N-dietil-1-(((2R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Se disolvió *ter*-butil (2R)-2-[(2-amino-4-[(diethylamino)carbonil]fenil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato (75 mg, 0.185 mmol) (para preparación, ver los siguientes pasos B, C, y D) en 3 mL de DCE que contiene TEA (0.058 mL, 0.277 mmol). Se agregó trimetilacetil cloruro (0.025 mL, 0.204 mmol) por goats y la solución se agitó a TA por 1h. Se agregaron ácido acético glacial (1 mL) y unas pocas goats de HCl concentrado, y la solución se agitó a 75°C por 24h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 2M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El producto se disolvió en 5 mL de THF que contiene unas pocas gotas de AcOH glacial. Se agregó un exceso de HCHO al 37%/agua (1 mL) seguido por NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0.370 mmol). La solución se agitó a ta por 30 min. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 2 M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y

68

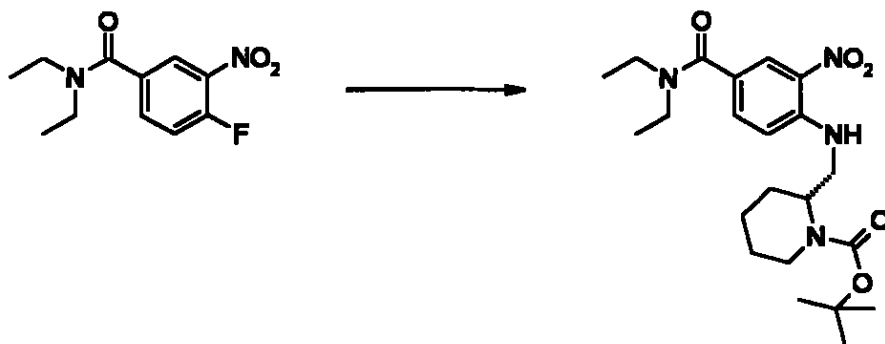
luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 42 mg (46%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.57 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.56, 8.59$ Hz, 1H), 7.72 (d $J = 0.98$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 385.3; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} + 3.0$ TFA: C, 47.94; H, 5.41; N, 7.71. Encontrado: C, 48.06; H, 5.23; N, 7.85.

Paso B. *N,N*-dietil-4-fluoro-3-nitro-benzamida



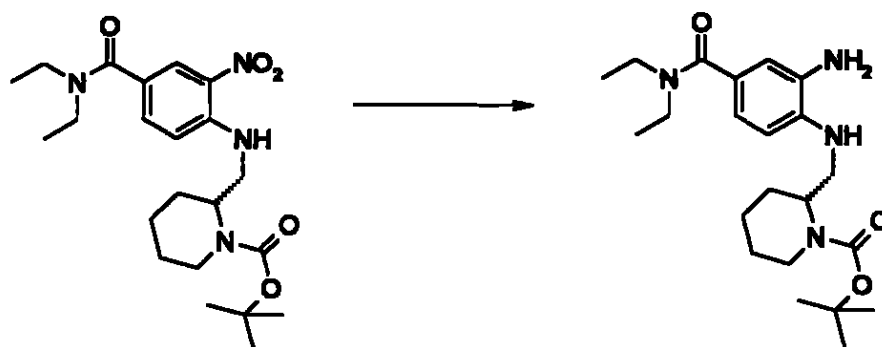
El ácido 4-fluoro-3-nitrobenzónico (5.0 g, 27.0 mmol) se sometió a reflujo en una mezcla 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SOCl}_2$ (150 mL) durante la noche. El solvente fue concentrado y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL). Entonces se agregó otra solución en CH_2Cl_2 (50 mL) de dietilamina (3.35 mL, 32.4 mmol) y trietilamina (TEA) (7.5 mL, 54 mmol) por gotas a la solución fría en agitación (0°C) del cloruro ácido. La solución se agitó a ta por 3h. La solución se lavó luego con solución de KHSO_4 al 5%, solución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 1:1/hexanos:EtOAc sobre gel de sílice. Rendimiento: 5.39 g (83%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.19 (b, 6 H), 3.24 (b, 2 H), 3.52 (b, 2 H), 7.33 (dd, $J=10.45, 8.50$ Hz, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 8.09 (dd, $J=7.03, 2.15$ Hz, 1 H).

Paso C. *ter*-butil-(2*R*)-2-[(4-[(diethylamino)carbonil]-2-nitrofenil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato



N,N-dietil-4-fluoro-3-nitro-benzamida (210 mg, 0.874 mmol) y *ter*-butil (2*R*)-2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato (245 mg, 1.14 mmol) se agitaron en 15 mL de EtOH que contiene TEA (0.185 mL, 1.31 mmol) a 75°C durante la noche. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de KHSO₄ al 5%, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 1:1 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 380 mg (99%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.22 (m, 6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.55 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.71 (d, *J*=12.89 Hz, 4 H), 2.79 (m, 1 H), 3.36 (dd, *J*=12.89, 6.25 Hz, 1 H), 3.43 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 7.00 (m, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J*=8.79, 1.76 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J*=1.76 Hz, 2 H).

Paso D. *ter*-butil (2*R*)-2-[[[2-amino-4-[(diethylamino)carbonil]fenil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato

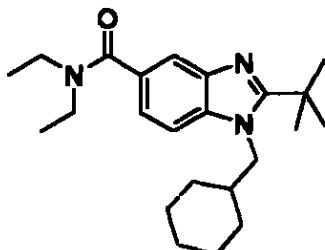


Se disolvió *ter*-butil-(2*R*)-2-[[[4-[(diethylamino)carbonil]-2-nitrofenil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato (380 mg, 0.875 mmol) en 35 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H₂ (40 psi = 275.800 Pa) a TA durante la noche. La solución se filtró a través de Celita y el solvente fue concentrado. El producto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 355 mg (99%). RMN H¹ (400 MHz, CHLOROFORMO-D) δ 1.17 (t, *J*=6.74 Hz, 6 H), 1.46 (s, 9 H), 1.55 (d, *J*=11.72 Hz, 1 H), 1.65 (d, *J*=10.35 Hz, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 2.81 (t, *J*=12.50 Hz, 1 H), 3.09 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.42 (m, 4 H), 3.52

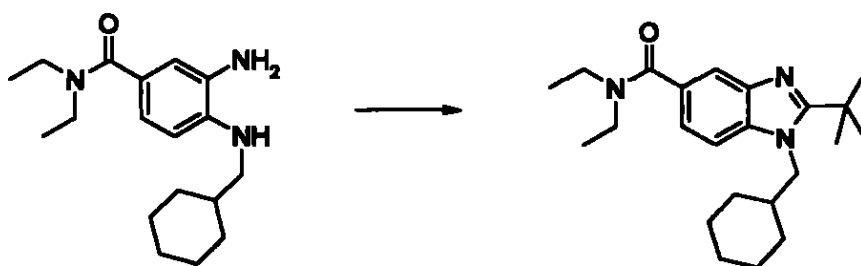
(m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 6.58 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H).

Ejemplo 2

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N,N*-dietil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



Paso A. 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N,N*-dietil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

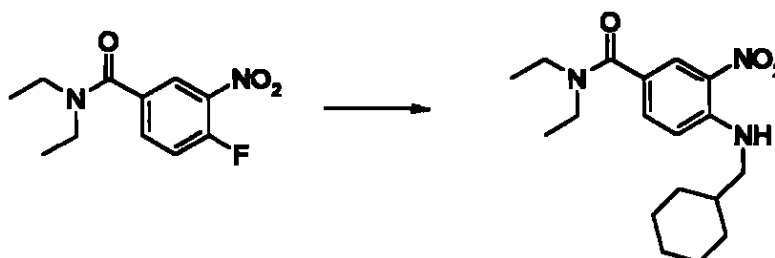


Se disolvió 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]-*N,N*-dietilbenzamida (124 mg, 0.409 mmol) (para preparación, ver los pasos siguientes B y C) en 3 mL de DCE que contiene TEA (0.085 mL, 0.614 mmol). Se agregó trimetilacetil cloruro (0.055 mL, 0.450 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 1h. Se agregaron AcOH glacial (1 mL) y unas pocas gotas de HCl concentrado y la solución se agitó a 75°C por 48h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH acuoso 2M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante PHLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y luego se liofilizó produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 64 mg (32%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.12 (m, 3H), 1.23 (m, 7H), 1.67 (m, 14H), 1.75 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 7.42$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.46, 8.69$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 370.2; Anal.

70

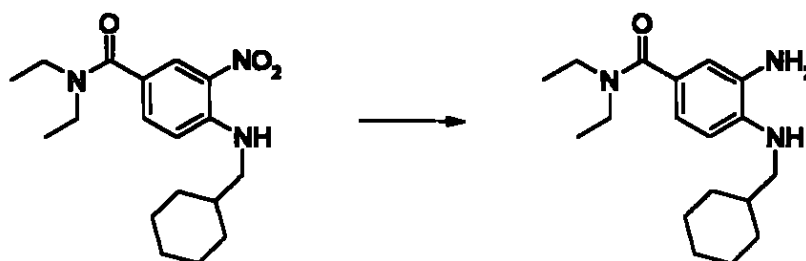
Calc para $C_{23}H_{35}N_3O + 2.1 \text{ TFA} + 0.9 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52.25; H, 6.27; N, 6.72.
Encontrado: C, 52.31; H, 6.24; N, 6.69.

Paso B. 4-[(Ciclohexilmetil)amino]-N,N-dietil-3-nitrobenzamida

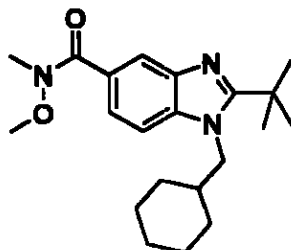
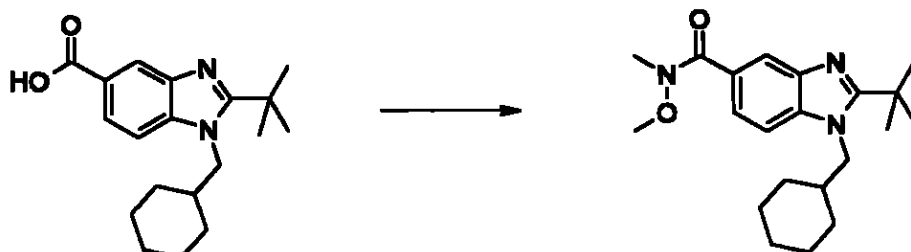


Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, paso C, usando *N,N*-dietil-4-fluoro-3-nitro-benzamida (105 mg, 0.437 mmol) y ciclohexilmetilamina (0.090 mL, 0.656 mmol) en 5mL de EtOH que contiene TEA (0.135mL, 0.655mmol). El producto se usó directamente para el siguiente paso después de lavados regulares. Rendimiento: 144 mg (99%).
RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.06 (m, 2 H) 1.22 (t, $J=7.13$ Hz, 7 H) 1.30 (m, 2 H) 1.71 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 1.86 (d, $J=11.91$ Hz, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.45 (m, 4 H) 6.88 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 7.55 (dd, $J=8.88$, 2.05 Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 8.31 (m, 1 H).

Paso C. 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]-N,N-dietilbenzamida



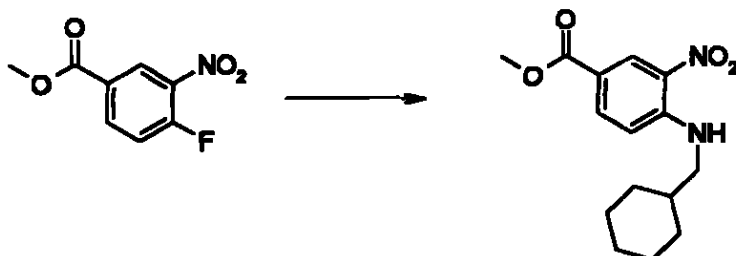
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, paso D, usando 4-[(ciclohexilmetil)amino]-*N,N*-dietil-3-nitrobenzamida (140 mg, 0.420 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 15 mL de EtOAc. La solución fue filtrada a través de Celita y se usó directamente para el siguiente paso. Rendimiento: 125 mg (99%). MS (ESI) $(M+H)^+$: 304.2.

Ejemplo 3**2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida****Paso A. 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida**

Ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (58 mg, 0.184 mmol) (para preparación, ver los siguientes pasos B a F), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (25 mg, 0.276 mmol) y HATU (77 mg, 0.202 mmol) se agitaron en 2 mL de DMF que contiene DIPEA (0.080 mL, 0.460 mmol) a TA por 3h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 29 mg (33%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.23 (m, 5 H), 1.62 (s, 2 H), 1.65 (s, 9 H), 1.75 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 4.45 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.82 (dd, J=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 8.03 (d, J=0.78 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 358.2; Anal. Calc para C₂₁H₃₁N₃O₂ + 1.2 TFA + 0.3 H₂O: C, 58.24; H, 6.62; N, 8.41. Encontrado: C, 56.28; H, 6.51; N, 8.48.

Paso B. Metil 4-fluoro-3-nitrobenzoato

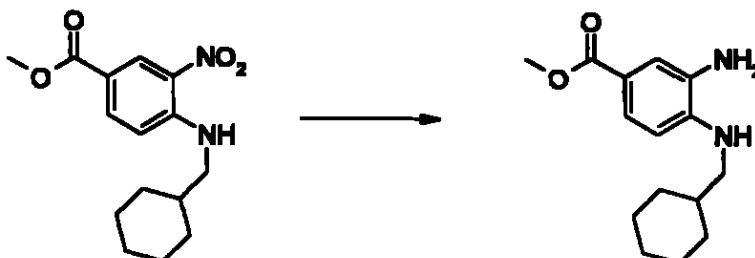
Se disolvió ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (500 mg, 2.70 mmol) en 20 mL de una mezcla 5:1 / tolueno:MeOH a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó trimetilsililo diazometano (2M en hexanos) (1.6 mL, 3.24 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 30 min. El solvente fue concentrado. El producto fue purificado mediante cromatografía flash usando 4:1 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice, para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 494 mg (92%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 3.98 (s, 3 H), 7.39 (dd, $J=10.06$, 8.49 Hz, 1 H), 8.33 (ddd, $J=8.69$, 4.20, 2.15 Hz, 1 H), 8.75 (dd, $J=7.23$, 2.15 Hz, 1 H).

Paso C. Metil 4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato

Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, paso C, usando metil 4-fluoro-3-nitrobenzoato (225 mg, 1.13 mmol) y ciclohexilmetilamina (0.175 mL, 1.36 mmol) en 5mL de EtOH que contiene TEA (0.235mL, 1.70mmol). El producto se usó directamente para el siguiente paso después de los lavados regulares. Rendimiento: 329 mg (99%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.06 (m 2H), 1.26 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 6.64$, 5.47 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 8.04 (ddd, $J = 9.03$, 2.10, 0.78 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H).

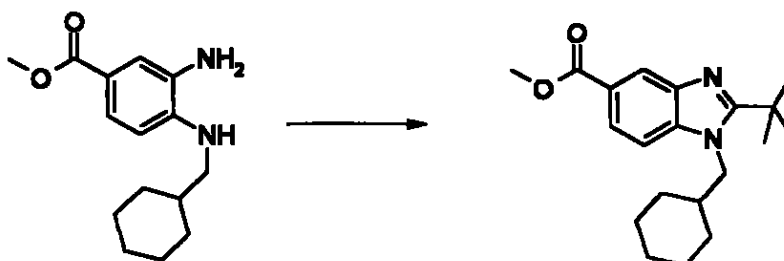
~~78~~ 73

Paso D. Metil 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]benzoato



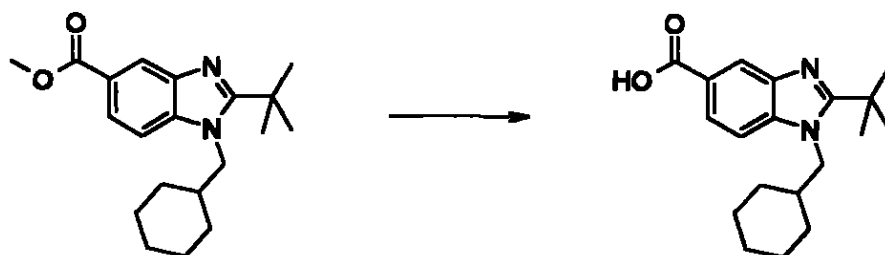
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, paso D, usando metil 4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato (325 mg, 1.11mmol) en 25 mL de EtOAc. La mezcla fue filtrada a través de Celita y se usó directamente en el paso A. Rendimiento: 285 mg (98%). MS (ESI) (M+H)⁺: 263.0.

Paso E. Metil 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato



Se disolvió metil 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]benzoato (285 mg, 1.09 mmol) en 10 mL de DCM que contiene DMAP (33 mg, 0.272 mmol). Se agregó trimetilacetil cloruro (0.145 mL, 1.20 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 2h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en 15 mL de AcOH glacial y se agitó a 100°C por 24h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash usando 7:3 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice. Rendimiento: 170 mg (47%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.10 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (d, J = 7.62 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.59, 1.56 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 0.98 Hz, 1H).

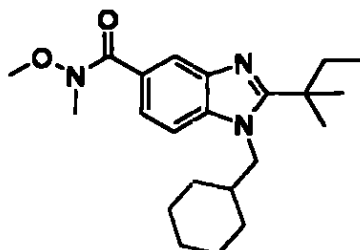
Paso F. Ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



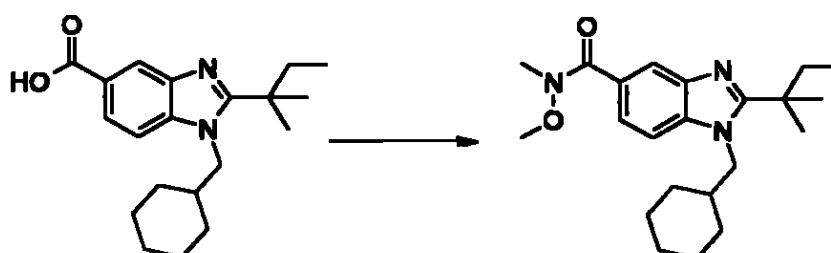
Se disolvió metil 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato (165 mg, 0.502 mmol) en 10 mL de EtOH que contiene 2 mL de LiOH 1M. La solución se sometió a reflujo por 3h. La solución fue enfriada hasta TA y el solvente fue concentrado. La solución fue neutralizada con HCl 1M y se extrajo con DCM y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄ anhidro. Las fases orgánicas fueron combinadas y concentradas para producir un compuesto del título deseado crudo, que se usó directamente en el Paso A. Rendimiento: 140 mg (87%). MS (ESI) (M+H)⁺ 315.0.

Ejemplo 4

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida



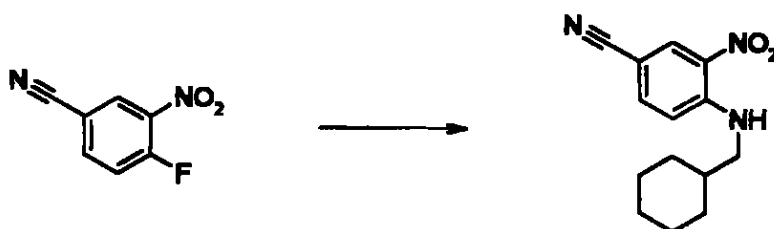
Paso A. 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida



48 25

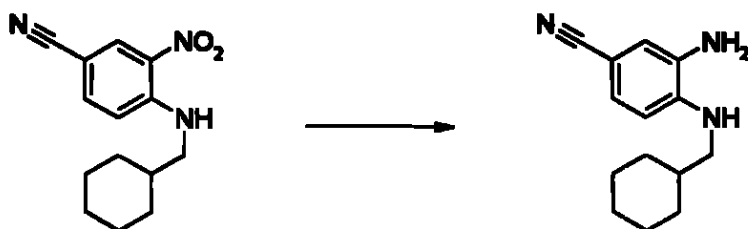
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (36.6 mg, 0.38 mmol), diisopropiletilamina (144 μ L, 106.6 mg, 0.83 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilometil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (82.1 mg, 0.250 mmol) en DMF (5 mL) (para preparación, ver los siguientes pasos B, C, D y E) a 0 °C, y después, HATU (114.1 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se agregó H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 20-70% de CH₃CN/H₂O para dar 107.9 mg (89%) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.67 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.49 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 4.51 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 7.90 (dd, J=8.79, 1.37 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=0.78 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 372.07.

Paso B. 4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitro-benzonitrilo

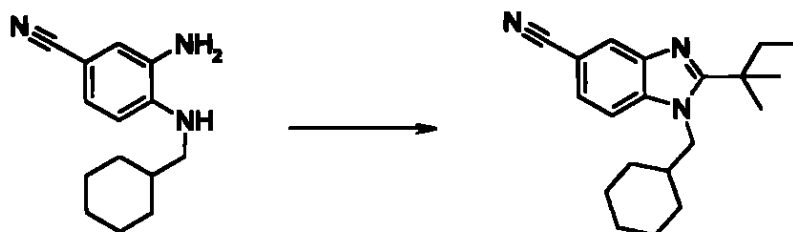


Se agregó ciclohexilmetilamina (3.12 mL, 2.72 g, 24.0 mmol) a una suspensión de 4-fluoro-3-nitro-benzonitrilo (3.22 g, 20.0 mmol) y carbonato de sodio (4.66 g, 44.0 mmol) en EtOH (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se diluyó con H₂O (800 mL). El sólido amarillo fue precipitado y recolectado para dar el producto deseado (5.25 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (m, 2 H), 1.25 (m, 3 H), 1.75 (m, 6 H), 3.19 (dd, J=6.64, 5.47 Hz, 2 H), 6.91 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 8.50 (s ancho, 1 H), 8.51 (d, J=2.15 Hz, 1 H).

78

Paso C. 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]-benzonitrilo

Se hidrogenó 4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitro-benzonitrilo (5.25 g, 20.0 mmol) en acetato de etilo (200 mL) catalizado por Pd/C al 10% (0.8 g) a 20-30 psi (137.900 – 206.850 Pa) de H₂ en un agitador Parr por 2 h a temperatura ambiente. Después que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita. La remoción del solvente produjo la diamina del compuesto del título deseado (4.33 g, 94%) que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.62 (m, 1 H), 1.76 (m, 5 H), 3.00 (m, 2 H), 3.27 (s ancho, 2 H), 4.05 (s ancho, 1 H), 6.56 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.20, 1.95 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 229.90 (M+1)⁺.

Paso D. 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo

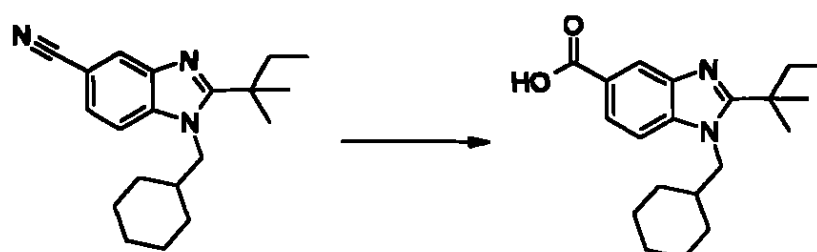
Se agregó 2,2-dimetil butiril cloruro (1.37 g, 10.18 mmol) por gotas a una solución en agitación de 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]-benzonitrilo (1.83 g, 7.98 mmol) y DMAP (387.8 mg, 3.17 mmol) en diclorometano (70 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, se obtuvo un producto crudo como un sólido blanco gris (3.51 g, 100%). MS (ESI) (M+H)⁺ = 328.03.

Este producto crudo (773.9 mg, 1.76 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (5x5 mL) en cinco tubos de prueba tapados con Teflón. Los recipientes

47 77

fueron irradiados por microondas por 2 h a 190 °C, luego, diluidos con EtOAc (200 mL), lavados con NaOH 2N (10 mL), NaCl sat. (2x10 mL) y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. A la filtración y concentración, el compuesto del título deseado se obtuvo como un sólido blanco (623.1 mg, 100%). MS (ESI) (M+H)⁺ = 310.02.

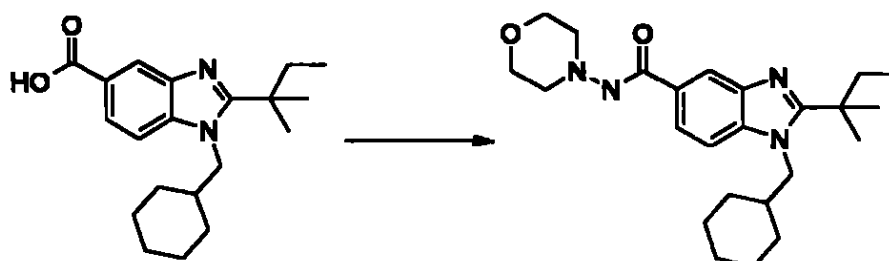
Paso E. Ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



Una mezcla de 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (623.1 mg, 1.76 mmol) e hidróxido de potasio (620.1 mg, 11.05 mmol) en 20 mL de EtOH-H₂O (1:1) se calentó por 24 h a reflujo. A la evaporación de etanol, la solución acuosa se extrajo con éter (2x50 mL) y luego se acidificó con HCl 2N hasta pH=5-6. El compuesto del título deseado se obtuvo como un sólido gris que fue recolectado mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 541.2 mg (94%). RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 0.85 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.65 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.78 (s, 2 H), 2.04 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.99 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.42 (d, J=0.98 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 329.02.

Ejemplo 5

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-5-carboxamida

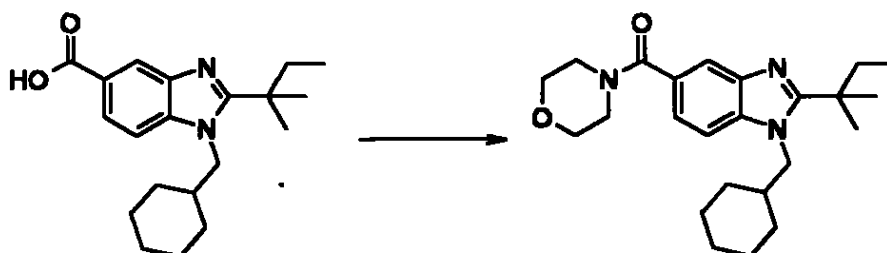


46 77^A

Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando morfolin-4-amina (30.6 mg, 0.30 mmol), diisopropiletilamina (69.7 μ L, 51.7 mg, 0.40 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (65.7 mg, 0.20 mmol) en DMF (5 mL) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) a 0 °C, y después, HATU (91.3 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se agregó H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 10-50% de CH₃CN/H₂O para dar 79.2 mg (75%) de un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.64 (m, 3 H), 1.70 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.49 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.96 (m, 4 H), 3.83 (m, 4 H), 4.51 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 8.03 (m, 2 H), 8.22 (m, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 413.3. Anal. Calc para C₂₄H₃₆N₄O₂+1.90 TFA+1.30 H₂O + 0.30 MeCN (664.96): C, 51.30; H, 6.28; N, 9.06. Encontrado: C, 51.33; H, 6.21; N, 9.08.

Ejemplo 6

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando morfolina (26.1 mg, 0.30 mmol), diisopropiloetilamina (69.7 μ L, 51.7 mg, 0.40 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (65.7 mg, 0.20 mmol) (para preparación, ver en Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y luego, HATU (91.3 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se agregó H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 10-50% de CH₃CN/H₂O para dar 82.1 mg (80%) de un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.65

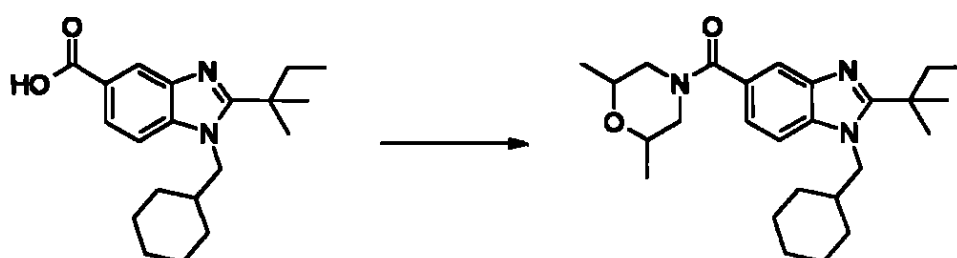
81

4 A

(m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 3.47 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.79 (m, 4 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=0.78 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 398.3. Anal. Calcd for C₂₄H₃₅N₃O₂+1.60 TFA+1.10 H₂O +0.30 MeCN (612.14): C, 54.55; H, 6.54; N, 7.55. Encontrado: C, 54.61; H, 6.53; N, 7.51.

Ejemplo 7

1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol

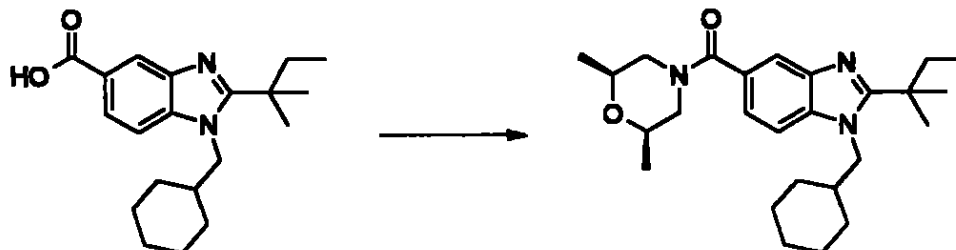


Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando 2,6-dimetilmorfolina (34.6 mg, 0.30 mmol), diisopropiletilamina (69.7 μ L, 51.7 mg, 0.40 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (66.8 mg, 0.203 mmol) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y luego, HATU (91.3 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se agregó H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El compuesto del título deseado fue purificado mediante MPLC (hex/EtOAc 1:1 como eluyente sobre gel de sílice) para dar 76.0 mg (89%) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.04 (m, 3 H), 1.27 (m, 8 H), 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 6 H), 1.71 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.55 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.59 (m, 3 H), 4.50 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 7.65 (dd, J=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=0.78 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.59 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 426.2. Anal. Calc para C₂₈H₃₉N₃O₂+1.70 TFA+0.20 H₂O (623.06): C, 56.68; H, 6.65; N, 6.74. Encontrado: C, 56.68; H, 6.59; N, 6.81.

82

Ejemplo 8

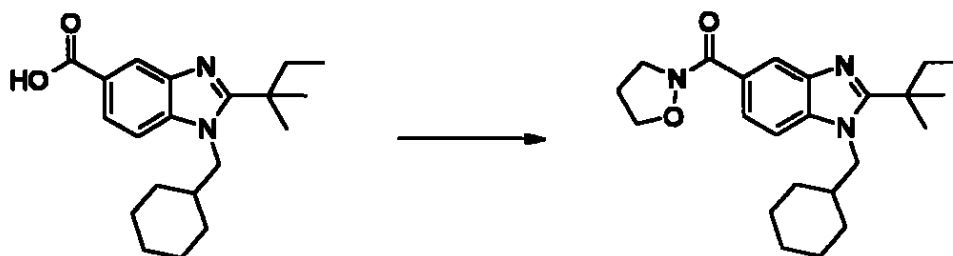
1-(ciclohexilmetil)-5-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol



Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (34.6 mg, 0.30 mmol), diisopropiletilamina (69.7 μ L, 51.7 mg, 0.40 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (65.9 mg, 0.20 mmol) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y después, HATU (91.3 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se agregó H₂O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El compuesto del título deseado fue purificado mediante MPLC (hex/EtOAc 1:1 como eluyente sobre gel de sílice) para dar 75.7 mg (89%) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.04 (m, 3 H), 1.28 (m, 8 H), 1.66 (m, 2 H), 1.69 (s, 6 H), 1.71 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.58 (m, 3 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 7.65 (dd, J=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=0.78 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 426.2. Anal. Calc para C₂₈H₃₈N₃O₂+1.60 TFA+0.30 H₂O (613.46): C, 57.17; H, 6.77; N, 6.85. Encontrado: C, 57.18; H, 6.69; N, 6.88.

Ejemplo 9

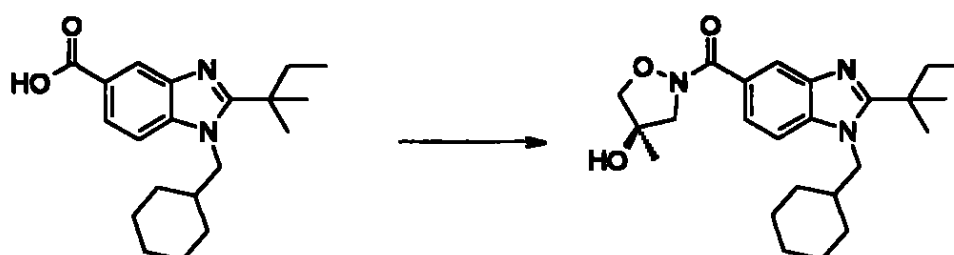
1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando clorhidrato de isoxazolidina (29.5 mg, 0.26 mmol), diisopropiletilamina (144 μ L, 106.6 mg, 0.83 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (82.1 mg, 0.25 mmol) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y después, HATU (114.0 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó por 4h a temperatura ambiente, y se neutralizó mediante la adición de H₂O (5 mL). A la evaporación, el compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 20-50% de CH₃CN/H₂O para dar 94.8 mg (76%) de un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.66 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.49 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 4.07 (t, J=6.74 Hz, 2 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 384.2. Anal. Calc para C₂₃H₃₃N₃O₂+1.40 TFA+1.30 H₂O (566.59): C, 54.69; H, 6.58; N, 7.42. Encontrado: C, 54.66; H, 6.50; N, 7.68.

Ejemplo 10

(4*R*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol



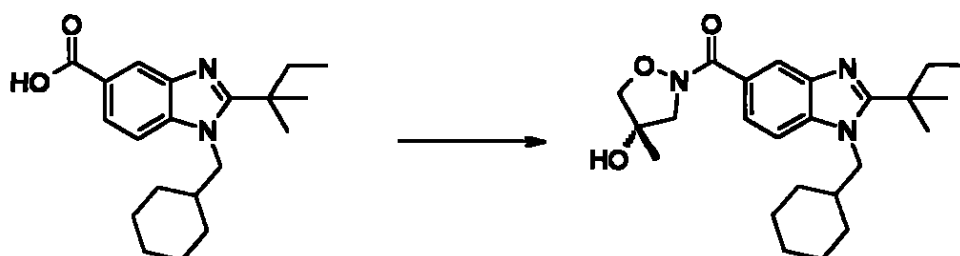
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando clorhidrato de (4*R*)-4-metilisoxazolidin-4-ol (36.0 mg, 0.25 mmol), diisopropiletilamina (144 μ L, 106.6 mg, 0.83 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (82.1 mg, 0.25 mmol) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y luego, HATU (114.0 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó por 4h a temperatura ambiente, se agregó H₂O (5 mL). A la evaporación, el compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 20-50% de CH₃CN/H₂O para dar 90.5 mg (69%) de

47 82

un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$: +16.6 ° (c 0.15, EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0.86 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.50 (s, 3 H), 1.66 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, $J=7.49$ Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 3.82 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 4.50 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H), 7.99 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 414.2$. Anal. Calc para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 + 1.50 \text{ TFA} + 1.10 \text{ H}_2\text{O}$ (604.42): C, 53.65; H, 6.45; N, 6.95. Encontrado: C, 53.55; H, 6.44; N, 7.18.

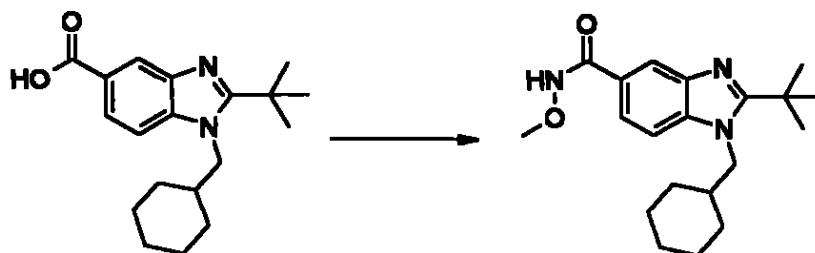
Ejemplo 11

(4S)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]-4-metilsoxazolidin-4-ol

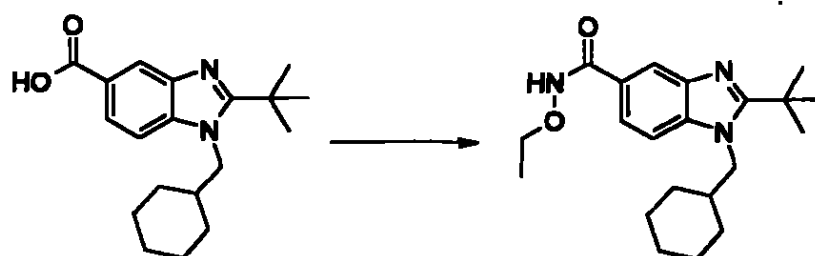


Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando clorhidrato de (4S)-4-metilsoxazolidin-4-ol (36.8 mg, 0.264 mmol), diisopropiletilamina (144 μL , 106.6 mg, 0.83 mmol) y una solución de ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (83.2 mg, 0.253 mmol) (para preparación, ver en el Ejemplo 4, Paso E) en DMF (5 mL) a 0 °C, y luego, HATU (114.0 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó por 4h a temperatura ambiente, y se neutralizó mediante la adición de H_2O (5 mL). A la evaporación, el compuesto del título deseado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (columna C-18) usando 20-50% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para dar 74.9 mg (56%) de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$: -14.1 ° (c 0.17, EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0.85 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.50 (s, 3 H), 1.66 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, $J=7.42$ Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 3.82 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 4.50 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.99 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 414.2$. Anal. Calc para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 + 1.30 \text{ TFA} + 2.00 \text{ H}_2\text{O}$ (597.83): C, 53.44; H, 6.79; N, 7.03. Encontrado: C, 53.39; H, 6.64; N, 7.22.

82

Ejemplo 12**2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxamida**

Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0.159 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), clorhidrato de metoxilamina (26 mg, 0.318 mmol), HATU (75 mg, 0.191 mmol) y diisopropiletilamina (0.085 mL, 0.318 mmol) en 5 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 56 mg (77%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.24 (m, 5 H), 1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 10 H), 1.76 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.48 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.93 (dd, J=8.79, 1.56 Hz, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 8.18 (dd, J=1.56, 0.78 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 344.3; Anal. Calc para C₂₀H₂₉N₃O₂ + 1.6 TFA + 0.6 H₂O: C, 51.92; H, 5.97; N, 7.83. Encontrado: C, 51.85; H, 6.02; N, 7.78.

Ejemplo 13:**2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxamida**

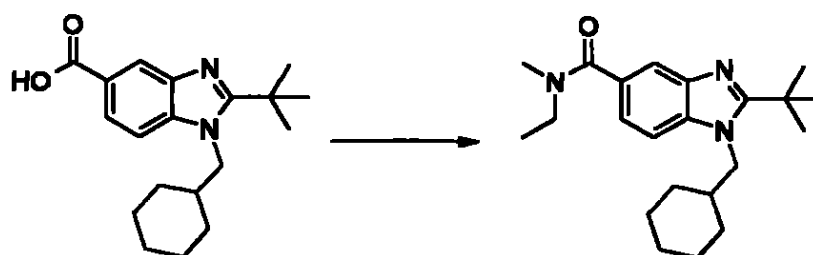
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (sal de TFA) (100 mg, 0.233 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el

49 31

Ejemplo 3), clorhidrato de O-etilhidroxilamina (35 mg, 0.350 mmol), HATU (110 mg, 0.280 mmol) y diisopropiletilamina (0.145 mL, 0.816 mmol) en 5 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 73 mg (66%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.25 (m, 5 H), 1.33 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 1.69 (s, 10 H), 1.78 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 4.06 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.95 (dd, J=7.23, 1.56 Hz, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 8.19 (d, J=0.78 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 358.3; Anal. Calc para C₂₁H₃₁N₃O₂ + 1.5 TFA + 1.0 H₂O: C, 52.74; H, 6.36; N, 7.69. Encontrado: C, 52.74; H, 6.50; N, 7.54.

Ejemplo 14

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etil-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida



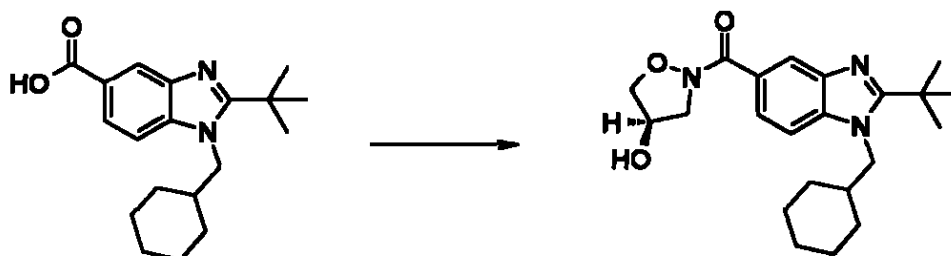
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de TFA) (47 mg, 0.110 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), N-etilmetilamina (0.015 mL, 0.165 mmol), HATU (50 mg, 0.132 mmol) y diisopropiletilamina (0.030 mL, 0.165 mmol) en 5 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 45 mg (87%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.17 (t, J=6.93 Hz, 2 H), 1.26 (m, 8 H), 1.66 (m, 2 H), 1.70 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 3.33 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 3.63 (q, J=7.03 Hz, 1 H), 4.50 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.63 (t, J=8.01 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=4.49 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 356.3; Anal. Calc para C₂₂H₃₃N₃O +

31

1.2 TFA + 0.5 H₂O: C, 58.45; H, 7.08; N, 8.38. Encontrado: C, 58.44; H, 7.09; N, 8.39.

Ejemplo 15

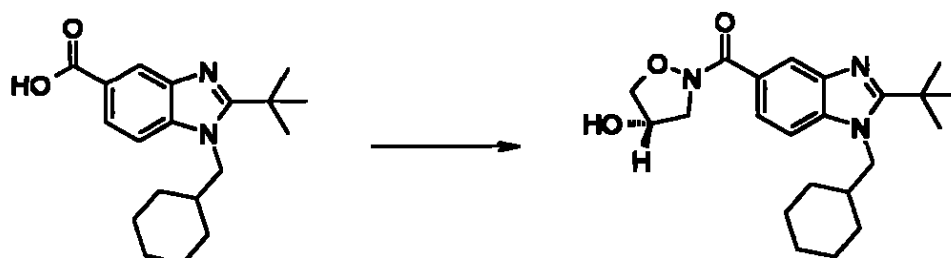
(4R)-2-[[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (50 mg, 0.156 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), clorhidato de (4R)-isoxazolidin-4-ol (21 mg, 0.172 mmol), HATU (71 mg, 0.187 mmol) y diisopropiletilamina (0.065 mL, 0.390 mmol) en 2 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 56 mg (72%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.26 (m, 5 H), 1.66 (m, 2 H), 1.70 (s, 10 H), 1.79 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 3.84 (d, J=11.91 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 4.51 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 386.2; Anal. Calc para C₂₂H₃₁N₃O₃ + 1.5 TFA: C, 53.95; H, 5.89; N, 7.55. Encontrado: C, 53.93; H, 5.74; N, 7.60.

Ejemplo 16

(4S)-2-[[2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol

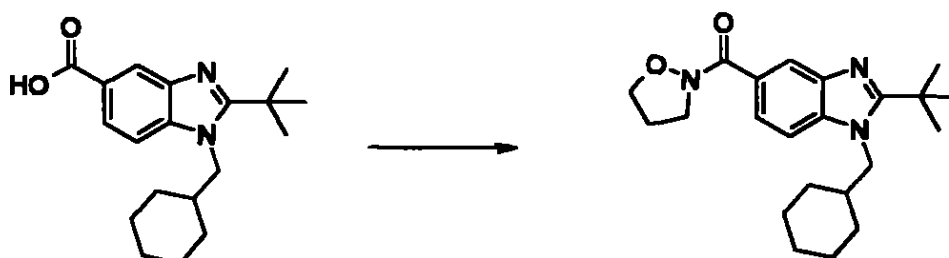


51 A10

Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (50 mg, 0.156 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), clorhidato de (4S)-isoxazolidin-4-ol (21 mg, 0.172 mmol), HATU (71 mg, 0.187 mmol) y diisopropiletilamina (0.065 mL, 0.390 mmol) en 2 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 58 mg (74%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.26 (m, 5 H), 1.66 (m, 2 H), 1.70 (s, 10 H), 1.79 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 3.84 (d, J=12.11 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 4.51 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 8.19 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 386.2; Anal. Calc para C₂₂H₃₁N₃O₃ + 1.3 TFA + 0.8 H₂O: C, 53.90; H, 6.23; N, 7.67. Encontrado: C, 53.86; H, 6.30; N, 7.65.

Ejemplo 17

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1H-benzimidazol



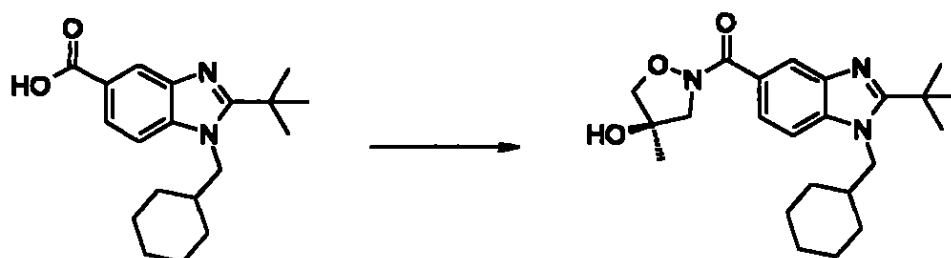
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (50 mg, 0.156 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), clorhidrato de isoxazolidina (19 mg, 0.172 mmol), HATU (71 mg, 0.187 mmol) y diisopropiletilamina (0.065 mL, 0.390 mmol) en 2 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 72 mg (95%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.26 (m, 5 H), 1.65 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.70 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H),

89

2.43 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.07 (t, $J=6.74$ Hz, 2 H), 4.51 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 370.2; Anal. Calc para $C_{22}H_{31}N_3O_2 + 1.7$ TFA + 0.6 H_2O : C, 53.14; H, 5.95; N, 7.32. Encontrado: C, 53.19; H, 5.95; N, 7.41.

Ejemplo 18

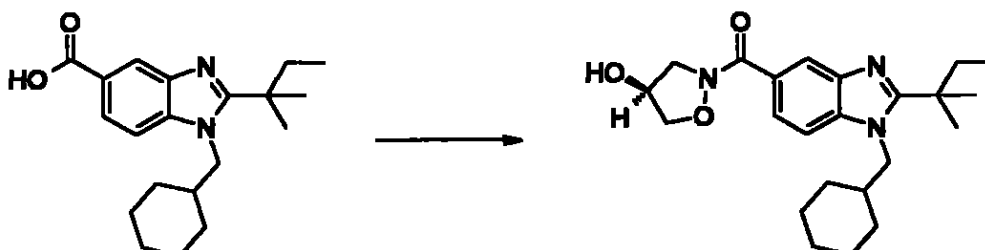
(4*R*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-*il*]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol



Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (50 mg, 0.156 mmol) (para preparación, ver Pasos B a F en el Ejemplo 3), clorhidrato de (4*R*)-4-metilisoxazolidin-4-ol (24 mg, 0.172 mmol), HATU (71 mg, 0.187 mmol) y diisopropiletilamina (0.065 mL, 0.390 mmol) en 2 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH_3CN/H_2O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 63 mg (79%). RMN H^1 (400 MHz, METANOL- D_4): δ 1.26 (m, 5 H), 1.50 (s, 3 H), 1.65 (m, 3 H), 1.70 (s, 9 H), 1.79 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 3.82 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 4.51 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.99 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 400.2; Anal. Calc para $C_{23}H_{33}N_3O_3 + 1.5$ TFA + 0.7 H_2O : C, 53.55; H, 6.20; N, 7.21. Encontrado: C, 53.51; H, 6.21; N, 7.29.

Ejemplo 19

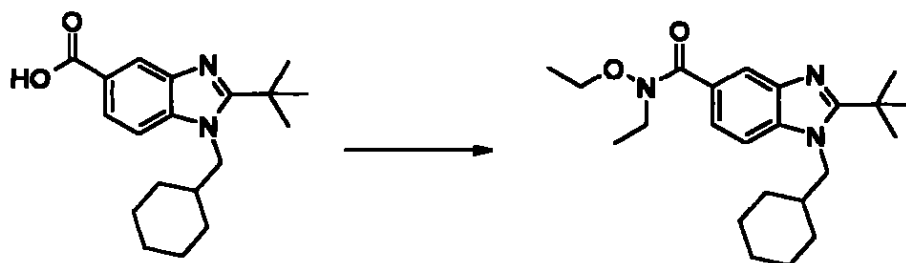
**(4S)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-
il]carbonil]isoxazolidin-4-ol**



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, Paso A, usando ácido 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0.152 mmol) (para preparación, ver Pasos B, C, D y E en el Ejemplo 4), clorhidrato de (4S)-isoxazolidin-4-ol (21 mg, 0.167 mmol), HATU (69 mg, 0.182 mmol) y diisopropiletilamina (0.066 mL, 0.380 mmol) en 2 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 74 mg (95%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 0.86 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.65 (m, 2 H), 1.69 (s, 7 H), 1.79 (m, 2 H), 2.04 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 3.84 (d, J=11.91 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 4.51 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 4.82 (m, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 8.20 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 400.2; Anal. Calc para C₂₃H₃₃N₃O₃ + 1.7 TFA + 1.5 H₂O: C, 51.11; H, 6.13; N, 6.77. Encontrado: C, 51.12; H, 6.00; N, 7.03.

Ejemplo 20

**2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-etoxi-N-etil-1H-benzimidazol-5-
carboxamida**

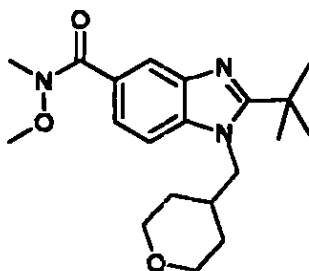


89

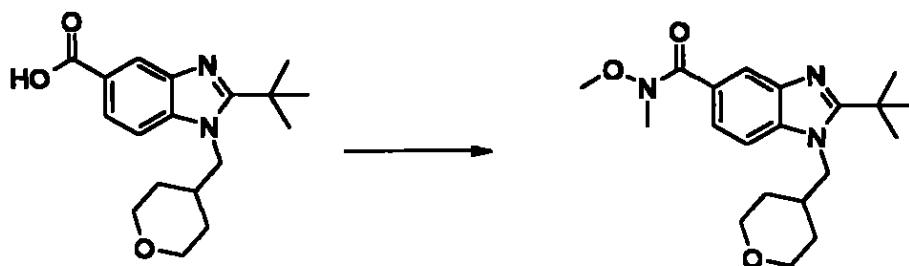
Se agitaron ácido 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (sal de lito) (100 mg, 0.312 mmol) (para preparación, ver ejemplo 3, Pasos B a F), clorhidrato de *O*-etilhidroxilamina (36 mg, 0.374 mmol), HATU (140 mg, 0.374 mmol) y diisopropiletilamina (0.135 mL, 0.780 mmol) en 3 mL de DMF a TA por 2h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El producto crudo se disolvió en 4 mL de DMF y luego se agregó gota a gota a una solución en DMF frío (0°C) en agitación (1 mL) de NaH (60% de dispersión en aceite) (15 mg, 0.374 mmol). Entonces se agregó yoduro de etilo (0.050 mL, 0.624 mmol) y la solución se agitó a ta durante la noche. La reacción fue neutralizada a 0°C mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl y el solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 68 mg (44%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.03 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.27 (m, 5 H), 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.66 (m, 2 H), 1.70 (s, 10 H), 1.79 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 3.84 (m, 4 H), 4.51 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.88 (dd, J=8.79, 1.56 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.79, 0.59 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=0.78 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 386.2; Anal. Calc para C₂₃H₃₅N₃O₂ + 1.2 TFA + 0.7 H₂O: C, 57.03; H, 7.08; N, 7.85. Encontrado: C, 56.99; H, 7.00; N, 7.80.

Ejemplo 21

2-*ter*-butil-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

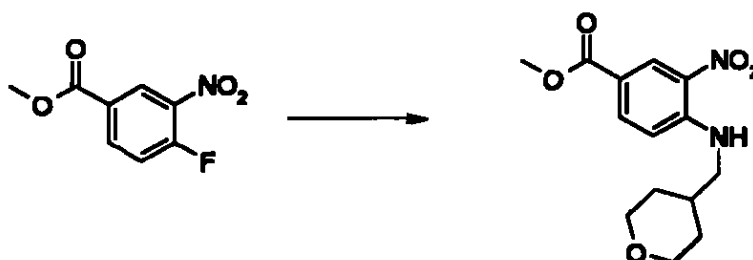


Paso A: 2-ter-butil-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Ácido 2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (para preparación referirse a los Pasos siguientes B a E) (50 mg, 0.155 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (17 mg, 0.171 mmol) y HATU (70 mg, 0.186 mmol) se agitaron en 3 mL de DMF que contiene diisopropiletilamina (0.040 mL, 0.233 mmol) a TA por 2h. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 55 mg (75%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.55 (m, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.69 (s, 9 H), 2.40 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.92 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 4.56 (dd, J=7.42 Hz, 2 H), 7.88 (dd, J=8.79, 1.37 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.07 (m, J=1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 360.3; Anal. Calc para C₂₀H₂₉N₃O₃ + 1.6 TFA + 1.1 H₂O: C, 49.61; H, 5.89; N, 7.48. Encontrado: C, 49.63; H, 5.89; N, 7.53.

Paso B: Metil 3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]benzoato

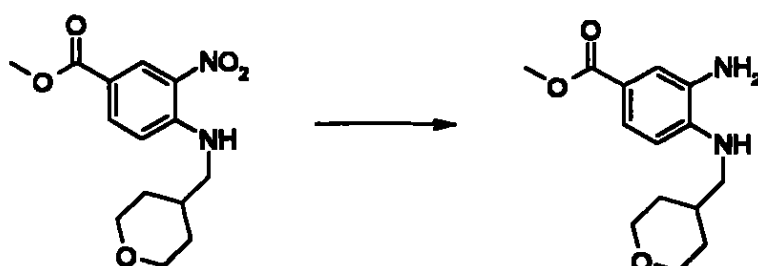


Se agitaron metil 4-fluoro-3-nitrobenzoato (400 mg, 2.01 mmol) (para preparación, ver ejemplo 3, Paso B) y 4-aminometiltetrahidropirano (280 mg, 2.41 mmol) en 5 mL de EtOH que contiene trietilamina (0.420 mL, 3.02

56 al

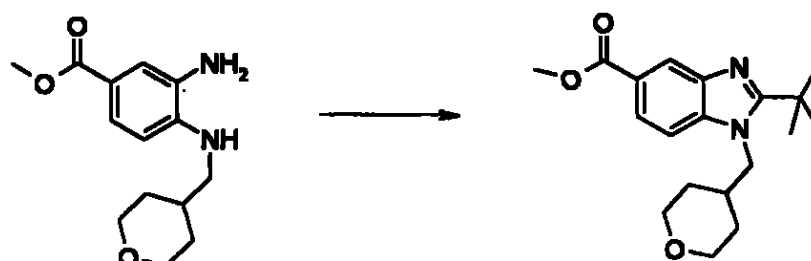
mmol) a 75°C por 4h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución de KHSO₄ al 5%, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 2:1 / hexanos:EtOAc como eluyente, sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 545 mg (92%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.39-1.51 (m, 2 H, 1.74 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 1.78 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 3.28 (dd, J=6.83, 5.66 Hz, 2 H), 3.43 (td, J=11.86, 2.05 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.02 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 8.06 (ddd, J=9.08, 2.05, 0.78 Hz, 1 H), 8.42-8.49 (m, 1 H), 8.89 (d, J=2.15 Hz, 1 H).

Paso C: Metil 3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]benzoato



Se disolvió metil 3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]benzoato (540 mg, 1.83 mmol) en 50 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H₂ (45 psi – 310.275 Pa) a TA por 6h. La solución fue filtrada a través de celita y el solvente fue concentrado. Rendimiento: 455 mg (94%); MS (ESI) (M+H)⁺ 264.93.

Paso D: Metil 2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato

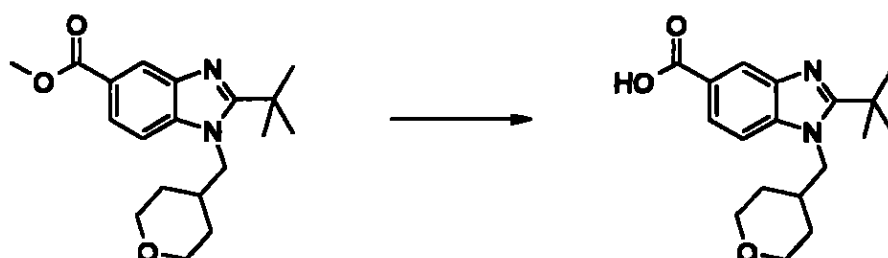


44

9/2

Se disolvieron metil 3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]benzoato (455 mg, 1.72 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en 25 mL de DCM. Se agregó trimetilacetil cloruro (0.230 mL, 1.89 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 2h. La solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El residuo se dividió en tres porciones y cada muestra se disolvió en 4 mL de ácido acético glacial en un tubo sellado. Cada solución fue calentada a 175°C en un instrumento de microondas sintetizador Smith (Personal Chemistry) por 1h. Las muestras fueron recolectadas juntas y el solvente fue cncentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 2:1 / hexanos:acetona como eluyente sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 237 mg (42%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.51 (m, 3 H), 1.55 (m, 1 H), 1.58 (s, 9 H), 2.29 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.96 (m, 1 H), 3.99 (t, J=3.03 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=0.98 Hz, 1 H).

Paso E: Ácido 2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Se disolvió metil 2-ter-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato (230mg, 0.696 mmol) en 5 mL de EtOH. Se agregó LiOH 1M (0.765 mL, 0.766 mmol) y la solución se sometió a reflujo por 3h. El solvente fue concentrado y el producto fue aislado como la sal de litio y se usó directamente para el siguiente paso. Rendimiento: 240 mg (99%). MS (ESI) (M+H)⁺ 317.23.

9/2

Ejemplo 22

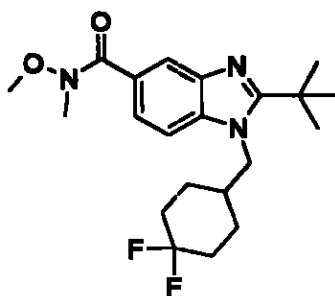
2-ter-butil-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, Paso A, usando ácido 2-ter-butil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (sal de litio) (50 mg, 0.156 mmol), clorhidrato de isoxazolidina (19 mg, 0.172 mmol), HATU (70 mg, 0.187 mmol) y diisopropiletilamina (0.040 mL, 0.233 mmol) en 3 mL de DMF. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 57 mg (76%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.55 (m, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.69 (s, 9 H), 2.40 (m, 3 H), 3.34 (dt, J=11.67, 2.44 Hz, 2 H), 3.93 (m, 4 H), 4.05 (t, J=6.74 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.98 (m, 2 H), 8.17 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 372.3; Anal. Calc para C₂₁H₂₉N₃O₃ + 1.4 TFA + 0.8 H₂O: C, 52.40; H, 5.91; N, 7.70. Encontrado: C, 52.37; H, 5.97; N, 7.65.

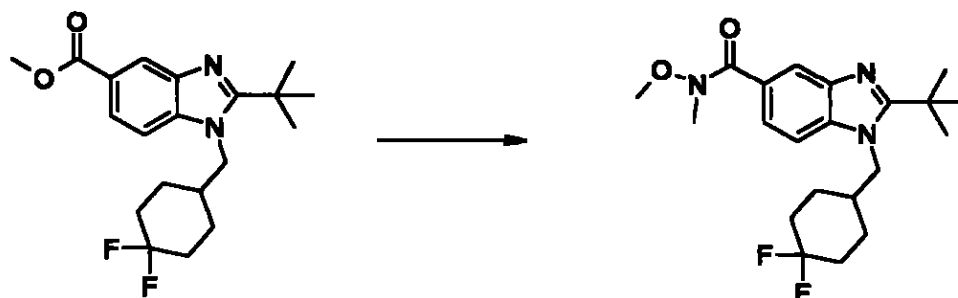
Ejemplo 23

2-ter-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida



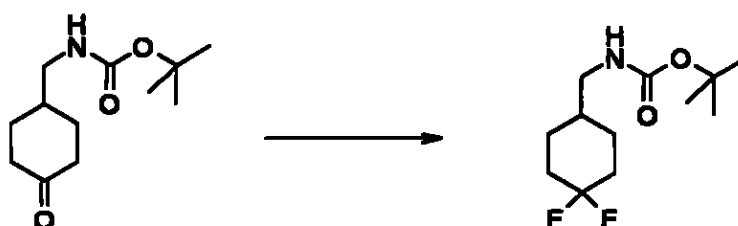
96 DA

Paso A: 2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El metil 2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (33mg, 0.0905 mmol) (para preparación ver los Pasos siguientes B a F) se sometió a reflujo en una mezcla 1:1 de EtOH:H₂O que contiene LiOH 1M (0.100 mL, 0.0996 mmol) por 3h. El solvente fue evaporado. El residuo luego se disolvió en 5 mL de DMF y se agregaron HATU (41 mg, 0.0996 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (11 mg, 0.109 mmol) y diisopropiletilamina (0.024 mL, 0.149 mmol). La solución se agitó a ta por 1h. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O sobre una columna C-18 y luego fue liofilizado produciendo el compuesto del título deseado como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 32 mg (70%). RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.70 (s, 9 H), 1.74 - 1.84 (m, 4 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.24 - 2.34 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 4.59 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.90 (dd, J=8.79, 1.37 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 394.2; Anal. Calc para C₂₁H₂₉N₃O₂F₂ + 1.2 TFA + 0.7 H₂O: C, 51.77; H, 5.87; N, 7.74. Encontrado: C, 51.72; H, 5.63; N, 8.14.

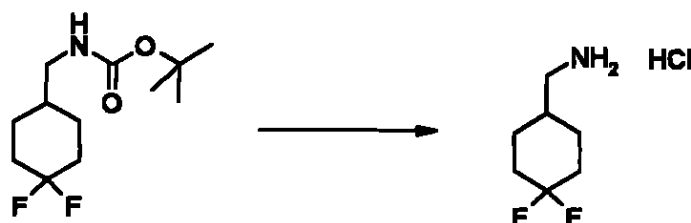
Paso B: *ter*-butil [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato



68 95

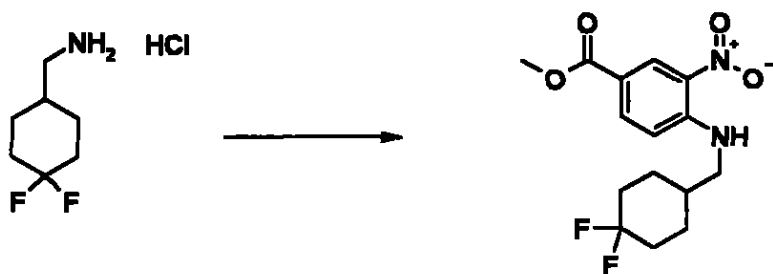
Se disolvió 4-N-Boc-aminometil ciclohexanona (500 mg, 2.2 mmol) en 20 mL de DCM a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó DAST (0.580 mL, 4.4 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 2h. La solución se lavó con solución al 5% de KHSO₄, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 3:1 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 221 mg (40%). RMN H¹ (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ 1.28 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.54 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.77 (m, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 3.03 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 4.62 (m, 1 H).

Paso C: Clorhidrato de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina



Se agitó *ter*-butil [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato (215mg, 0.862 mmol) en 3 mL de HCl 1M/AcOH a TA por 1h. El solvente fue concentrado y el residuo se lavó con éter y se secó al vacío. Rendimiento: 135 mg (85%); RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1.34 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 2.86 (d, J=7.03 Hz, 2 H).

Paso D: Metil 4-([(4,4-difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrobenzoato

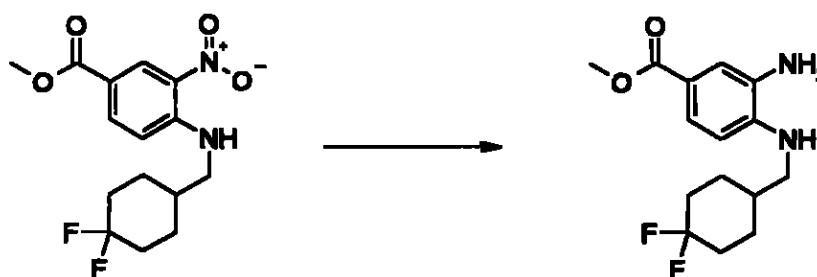


Se agitaron metil 4-fluoro-3-nitrobenzoato (50 mg, 0.251 mmol) (para preparación, ver ejemplo 3, Paso B) y clorhidrato de [(4,4-

98

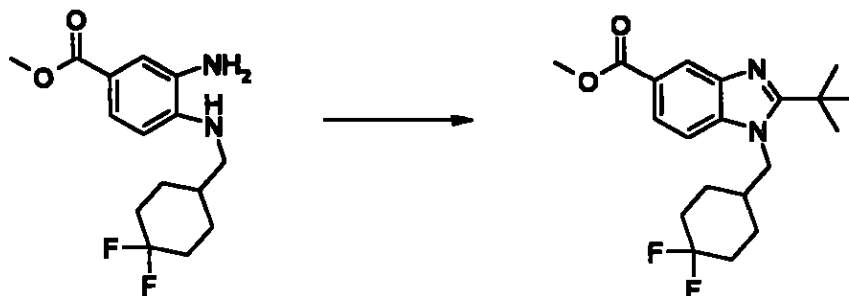
difluorociclohexil)metil]amina (55 mg, 0.301 mmol) en 3 mL de EtOH que contiene trietilamina (0.052 mL, 0.376 mmol) a 75°C por 4h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución al 5% de KHSO₄, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 4:1 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 84 mg (99%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.43 (ddd, J=12.99, 12.64, 3.51 Hz, 2H), 1.67–1.75 (m, 1 H), 1.75–1.86 (m, 2 H), 1.91–1.95 (m, 1 H), 1.95–1.99 (m, 1 H), 2.12–2.22 (m, 2 H), 3.29 (dd, J=6.83, 5.66 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.86 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 8.07 (ddd, J=9.03, 2.00, 0.68 Hz, 1 H), 8.42–8.51 (m, 1 H), 8.90 (d, J=2.15 Hz, 1 H).

Paso E: Metil 3-amino-4-[[[4,4-difluorociclohexil)metil]amino]benzoato



Se disolvió metil 4-[[[4,4-difluorociclohexil)metil]amino]-3-nitrobenzoato (80 mg, 0.244 mmol) en 20 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La solución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H₂ (45 psi – 310.275 Pa) a TA por 5h. La solución fue filtrada a través de celita y el solvente fue concentrado. Rendimiento: 73 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺ 299.21.

Paso F: metil 2-ter-butil-1-[[[4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato

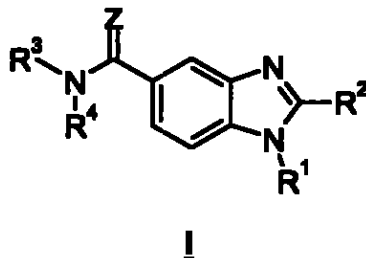


62 97

Se disolvieron metil 3-amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}benzoato (70 mg, 0.235 mmol) y DMAP (5 mg, 0.047 mmol) en 5 mL de DCM. Se agrego trimetilacetil cloruro (0.031 mL, 0.259 mmol) por gotas y la solución se agitó a ta por 3h. La solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El residuo se disolvió dividió en 3 mL de ácido acético glacial en un tubo sellado. La solución se calentó a 175°C en un instrumento de microondas Smithsynthesizer (Personal Chemistry) por 4 X 1h. El solvente fue concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash usando 2:1 / hexanos:EtOAc como eluyente sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado. Rendimiento: 33 mg (39%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1.44 – 1.54 (m, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59–1.67 (m, 1 H), 1.68–1.73 (m, 3 H), 2.07–2.18 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.23 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H).

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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 heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dichos 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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-, usados en la definición de R¹ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, 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 dichos alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₈,

64 99

cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, cicloalqueniloC₄₋₈, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ y heterocicloalquiloC₃₋₈ usados en la definición de R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupoC₁₋₆ divalente que, junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -H, -OH, amino, R⁸ y -O-R⁸, en donde R⁸ es seleccionado independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, y un grupoC₁₋₆ divalente que junto con otro R⁸ divalente forma una porción de un anillo, en donde R³ y R⁴ no son -H al mismo tiempo, y en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, o grupoC₁₋₆ divalente, en la definición de R⁸ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado a este, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, carboxi y -NR⁵R⁶.

2. Un compuesto como se reivindicó 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, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, R⁵R⁶N-, R⁵O-, R⁵R⁶NS(=O)₂-, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₄, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y

7/10/21

heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, R⁵R⁶N-, fenilo y heterocicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆, heteroariloC₃₋₅, fenilo o heterocicloalquiloC₃₋₆, usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo y -NR⁵R⁶;

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de -OH, amino, alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆, o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, carboxi, metilo y etilo; y

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de -H, alquiloC₁₋₆ y alquenoC₂₋₆.

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

Z es O=;

R¹ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, R⁵R⁶N-alquiloC₁₋₄, R⁵O-alquiloC₁₋₄, R⁵C(=O)N(-R⁶)-alquiloC₁₋₄, fenilo-alquiloC₁₋₄, fenilo-C(=O)-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, cicloalquenoC₄₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₄, heterocicliloC₃₋₆-C(=O)-alquiloC₁₋₄, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, heterocicliloC₃₋₆ o heterocicliloC₃₋₆-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente

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

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

R^5 y R^6 son seleccionados independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} y alqueno C_{2-6} ; y

R^3 y R^4 son seleccionados independientemente de $-OH$, amino, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno conectado allí, forman una porción de un anillo de 5- o 6- miembros, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo y etilo.

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

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-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)metilo, (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

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, N-morfolinilo, y 2-metoxi-2-propilo; y

R^3 y R^4 son seleccionados independientemente de metilo, etilo, hidroxi, metoxi y etoxi; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno conectado allí, forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-ilo, N-morfolinilo.

5. Un compuesto seleccionado de:

2-ter-butil-N,N-dietil-1-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N,N-dietil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

2-ter-butil-1-(ciclohexilmetil)-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-metoxi-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-N-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-bencimidazol,

1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol,

1-(ciclohexilmetil)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1H-bencimidazol,

1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1H-bencimidazol,

(4*R*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

(4*S*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metoxi-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etoxi-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etil-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

(4*R*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

(4*S*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol,

(4*R*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,

(4*S*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,

2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etoxi-*N*-etil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

2-*ter*-butil-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

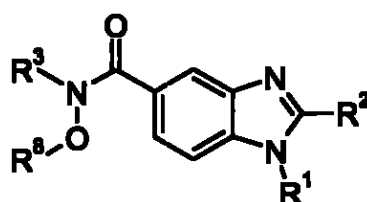
2-*ter*-butil-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol,

2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.

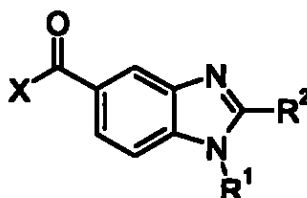
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para preparar un compuesto de formula II,



II

que comprende el paso de la reacción de un compuesto de formula III,



III

con un compuesto de R^3NHOR^8 para formar el compuesto de formula II, en donde

X es seleccionado de Cl, Br, I y OH;

R^1 es seleccionado de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , R^5R^6N -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} , $R^5CS(=O)_2N(-R^6)$ -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 $C_{6-10}-C(=O)-$

alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈-C(=O)-alquiloC₁₋₈, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, 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 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, hidrocarbilaminoC₁₋₁₀, ariloC₆₋₁₀, ariloC₆₋₁₀-C(=O)-, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalqueniloC₄₋₈, heterocicliloC₃₋₈ o heterocicliloC₃₋₈-C(=O)- usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo consiste de alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, 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, heteroariloC₃₋₅, ariloC₆₋₁₀ o heterocicloalquiloC₃₋₈ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, 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 grupoC₁₋₈ divalente que, junto con otro R⁵, R⁶ o R⁷ divalente, forma una porción de un anillo;

R³ es seleccionado de alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que, junto con un R⁸ divalente, forma una porción de un anillo; y

R⁸ es seleccionado de -H, alquiloC₁₋₈, alqueniloC₂₋₈, alquiniloC₂₋₈, y un grupoC₁₋₈ divalente que, junto con un R³ divalente forma una porción de un anillo.

106

**TRADUCCION OFICIAL No. 2005-11-24-726
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACIÓN DE ESTOS Y USOS DE ESTOS", 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;

ADA

107

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

75688

Consularización del documento ante el Consulado General de Colombia en la ciudad de Montreal, Canadá. Certificación No. 1109. Firmada por Eduardo Camacho Barco, Cónsul General de Colombia.

Legalización del documento ante el Ministerio de Relaciones Exteriores. No. 224440 2005 NOV 23 – P 3:01 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
MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
A. ESCOBAR DE TAMAYO

110

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

23928
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 NOV 25 A 11:11

Uuy
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

MONTREAL



108

**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MONTREAL, CANADA**

AUTENTICACION No. 1108

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

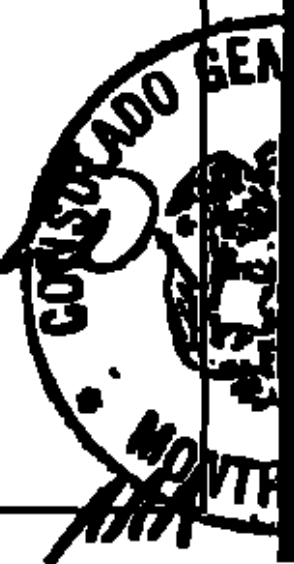
Impuesto de Timbre : US\$0.00

**COPIA
TELE DE**

1032 NO.

**26612
NO**

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



1
2
3

JEFFERSON

2005 NOV 14

RECEIVED

JEFFERSON
WASHINGTON D.C.

2005 NOV 10 3 01

NOV 10 2005
RECEIVED



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



22449
Eduardo Corrales
DOCUMENTO DE SEGUIMIENTO
LAS FUNCIONES INDICADAS



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Membre de l'Union internationale du notariat latin

Tour de la Bourse, 800, Place-Victoria, bureau 700, case postale 182, Montréal (Québec) H4Z 1L8
Téléphone : (514) 879-1793 • Télécopieur : (514) 879-1923
admin@cdnq.org

75688

HAZ

ASSIGNMENT

The undersigned,

Ziping LIU, Daniel PAGÉ, Christopher WALPOLE and
Hua YANG

domiciled in

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

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THEM, PREPARATION THEREOF
AND USES THEREOF

DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACION DE ESTOS Y USOS DE ESTOS

We state as well that we assign, without reservations or

limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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.

Ziping LIU

Christopher WALPOLE

TRASPASO

abajo firmado

Ziping LIU, Daniel PAGÉ, Christopher
WALPOLE y Hua YANG

domiciliado en

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

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que ced

y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

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.

Daniel PAGÉ

Hua YANG

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

Marie Le François, notary

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.

17411

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05123305 00000000 Folios: 113
Fecha (MM): 2005-12-05 17:54:44
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 38
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha DIC 05 de 2005

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/108688 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 235/08,
401/06, 405/06, A61K 31/4184, A61P 25/00

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

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/002427

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca 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, GH, GI, GM, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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:
0301699-5 10 June 2003 (10.06.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA 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, KH, 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 LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

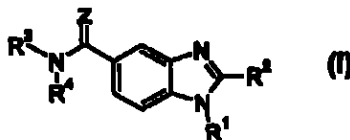
(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Zhi-
ling [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171
Frederick-Banting, St Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).
PAGE, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal,
7171 Frederick-Banting, St Laurent, Quebec H4S 1Z9 (CA).
WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 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 2004/108688 A1

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 126

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	05 123385
	Solicitud internacional	GB2004/002427
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	299
	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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1