



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-3174

TITULO: **COMPUESTOS NOVEDOSOS**

SOLICITANTE: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: **C07D 405/04, A61K 31/404, 31/343,
A61P 13/10**

DIRECCIÓN: **One Franklin Plaza, P.O. Box 7929 Philadelphia PA 19101,
E.U.A.**

APODERADO **CARLOS R. OLARTE**

BOGOTÁ, **Enero 16 de 2006**

1/24

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06003174 00000000

Folios: 74

Fecha (ANO): 2006-01-16 17:41:59

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

15-02-2006

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II. Ver folio #77

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, P.O. Box 7929 Philadelphia PA 19101. Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022706 Fecha Julio 15, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009993 Fecha Febrero 3, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS.

Ver folio 77.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 405/04, A61K 31/404, 31/343, A61P 13/10

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 15, 2003

(31) Número de Solicitud

60/487,492

9

Comprobante de pago No. 2,269

Fecha Enero 11, 2006

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.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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, dibujos).

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/022706

DENNIS LEE ✓
709 Swedeland Road
King of Prusia, PA, Estados Unidos
Nacionalidad: Canadiense

JOSEPH P. MARINO ✓
709 Swedeland Road
King of Prusia, PA, Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

YONGDONG ZHAO ✓
709 Swedeland Road
King of Prusia, PA, Estados Unidos
Nacionalidad: Republica China

42

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06003174 00000000 Folios: 74
Fecha (MM): 2006-01-16 17:41:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,269
FECHA : ENERO 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41778694	03/01/2006	173,160.00
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45836729	10/01/2006	1,527,000.00

***** 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	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

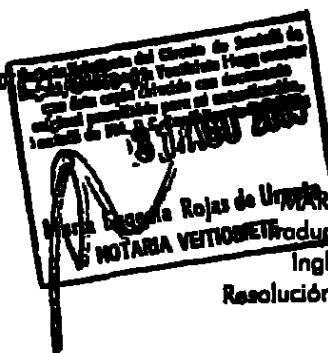
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá



Marlén Neira C
Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

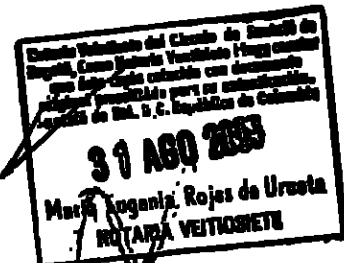
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

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

-2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
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/du timbre de

5. ~~at London~~/à Londres

Certified/Attested
6. the/le 14 August 2003

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

B. Number/ous No **G229470**

9. Stamp:
Date:

10. Signature: J. Garbrah

the



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.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

SmithKline Beecham Corporation

El suscrito,

domiciliado en

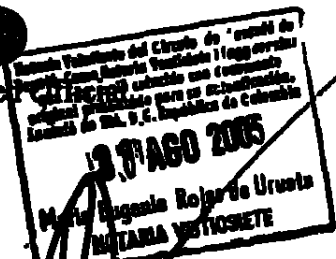
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Signatory

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009993 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 405/04

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).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/022706

Declarations under Rule 4.17:

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, HN, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60487492 15 July 2003 (15.07.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Dennis [CA/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). MARINO, Joseph, P. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). ZHAO, Yongdong [CN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: KELLERMAN, James, C. et al.; GLAXO-SMITHKLINE, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(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, ~~CG~~ 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) 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, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

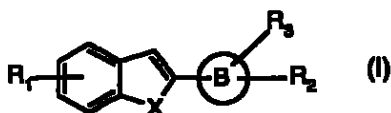
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

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

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

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds of the formula (I) are disclosed which are large conductance calcium activated potassium channel openers (BK channels openers) and are useful in the treatment of urinary tract disorders: (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

NOVEL COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutically active compounds, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the treatment of disorders associated with potassium channel activation. Such disorders include cerebral infarction, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, suprasacral spinalcord disease, central nervous system disorders, hypertension, stroke, angina, congestive heart failure, subarachnoid hemorrhage, pollakiuria, urinary incontinence, urge incontinence, overactive bladder, diseases associated with detrusor instability, irritable bladder, irritable bowel syndrome, cystitis, urethritis, kidney stone ailments, diverticuli or outflow obstruction, and bronchial asthma, pain, inflammatory pain, neuropathic pain and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Potassium is the most abundant intracellular cation and is very important in maintaining physiological homeostasis. Potassium channels are present in almost all vertebrate cells and the potassium influx through these channels is indispensable for maintaining hyperpolarized resting membrane potential.

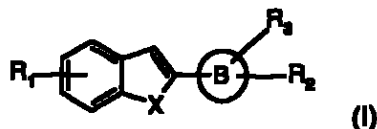
Large conductance calcium activated potassium channels (also BK channels or maxi-K channels) are expressed in neurons, cardiac and smooth muscle cells. Maxi-K channels have been thought to play a pivotal role in regulating voltage-dependant calcium influx because these channels are activated by both the increase intracellular calcium concentration and membrane depolarization. Increase in the intracellular calcium concentration mediates many processes such as release of neurotransmitters, contraction of smooth muscles, cell growth and death. Actually, the opening of maxi-K channels causes strong membrane hyperpolarization and thereby inhibits these calcium-induced responses. Accordingly, by inhibiting various depolarization-mediated physiological responses, a substance having an activity of opening maxi-K channels is expected to have potential for the treatment of cerebral infarction, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, suprasacral spinalcord disease, central nervous system disorders, hypertension, stroke, angina, congestive heart failure, subarachnoid hemorrhage, pollakiuria, urinary incontinence, urge incontinence, overactive bladder, diseases associated with detrusor instability, irritable bladder, irritable bowel syndrome, cystitis, urethritis, kidney stone ailments, diverticuli or outflow obstruction, and bronchial asthma,

10-6

pain, inflammatory pain, neuropathic pain and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention comprises a method of treating or inhibiting disorders associated with the activation of large conductance calcium activated potassium channels, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to formula (I):



wherein:

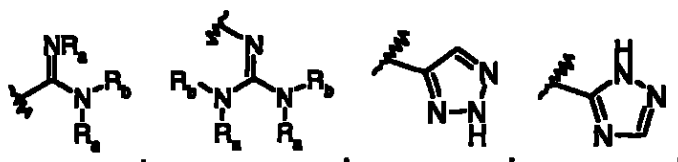
R₁ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

X is NR_a, O, or S;

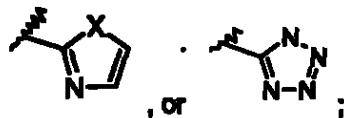
B is aryl or heterocycle;

R₂ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

R₃ is COOH, CONR_aR_b, SO₃H, SO₂NR_aR_b, CONR_aSO₂R_b,



11-10

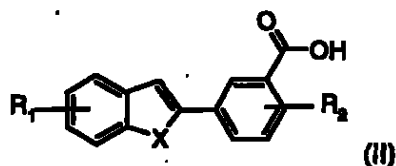


- each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-aryl, and (C₁₋₆)alkyl-heterocycle;
 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

With respect to formula (I):

- Suitably X is O or NR_a wherein R_a is hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, or (C₁₋₆)alkyl-heterocycle.
 10 Suitably B is phenyl, thiophene, furan, or pyridine.
 Suitably R₃ is COOH;

- This invention also comprises novel compounds, which activate large conductance calcium activated potassium channels. This invention comprises compounds of formula
 15 (II):



wherein:

- R₁ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁₋₆)alkyl-CO₂-(C₁₋₆)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;
 20

X is NR_a, O, or S;

- 25 R₂ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a, SO₃H, (C₁₋₆)alkyl-CO₂-(C₁₋₆)alkyl, NR_aR_b and CO₂R_c wherein R_c is aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;
 30

124

each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provided that the compound is not
5 4-methoxy-3-(benzofuran-2-yl)-benzoic acid or 3-(5,6-dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid.

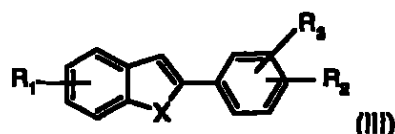
With respect to formula (II):

Suitably each R_1 is independently methyl, halo, trifluoromethyl, morpholinyl, NR_aR_b , or OR_a wherein each R_a and R_b is independently hydrogen, (C₁₋₆)alkyl or
10 piperazine.

Suitably X is O or NR_a wherein R_a is hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, or (C₁₋₆)alkyl-heterocycle. More suitably X is O or NR_a wherein R_a is hydrogen, methyl, or
4-ethylmorpholinyl.

Suitably R_2 is halo, (C₁₋₆)alkyl, OR_a , or NR_aR_b wherein each R_a and R_b is
15 Independently hydrogen or (C₁₋₆)alkyl.

Another aspect of this invention is a compound according to formula (III):



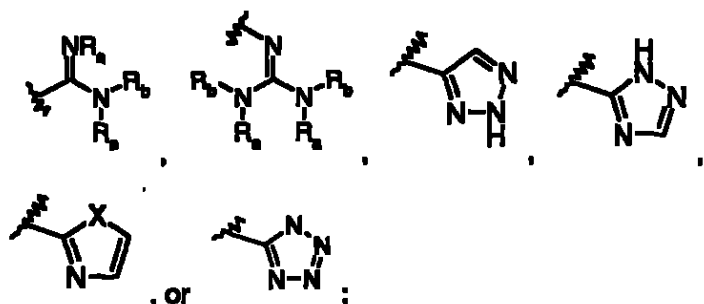
20 wherein:

R_1 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a , CO_2R_a ,
25 SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, $CONR_aR_b$, and NR_aR_b ;

X is NR_a , O, or S;

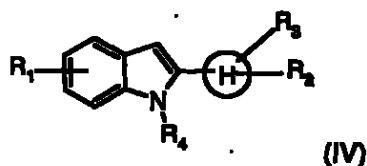
R_2 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, and NR_aR_b ;

R_3 is SO_3H , $SO_2NR_aR_b$, $CONR_aSO_2R_b$,



each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of this invention is a compound according to formula (IV):



10

wherein:

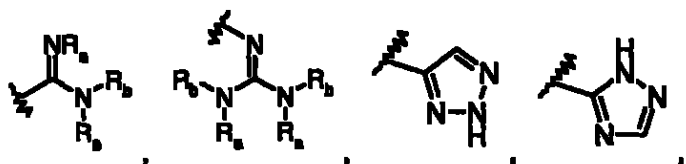
R_1 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, $CONR_aR_b$, and NR_aR_b ;

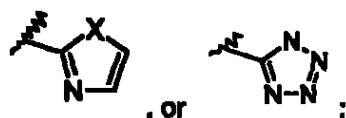
15

R_2 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, and NR_aR_b ;

20

R_3 is $COOH$, SO_3H , $SO_2NR_aR_b$, $CONR_aSO_2R_b$,





R₄ hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;

5 H is thiophene, furan, or pyridine.

each R₈ and R₉ is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Representative of the novel compounds of this invention are the following:

5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-furan-2-carboxylic acid;

3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-benzoic acid;

3-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;

5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;

15 3-(5,6-Dichloro-1-methyl-indol-2-yl)-benzoic acid;

5-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;

3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;

3-(5-Chloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;

3-(5,6-Dichloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;

20 3-(Benzofuran-2-yl)-benzoic acid;

3-(5,6-Difluoro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;

5,6-Dichloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-1H-indole; and

3-(1-Benzyl-5,6-dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid or

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

Representative compounds that treat or inhibit disorders associated with the activation of large conductance calcium activated potassium channels are the following:

3-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid;

5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-furan-2-carboxylic acid;

30 3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-benzoic acid;

3-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;

5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;

3-(5,6-Dichloro-1-methyl-indol-2-yl)-benzoic acid;

5-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;

B 74

- 3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;
 3-(5-Chloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;
 3-(5,6-Dichloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;
 3-(Benzofuran-2-yl)-benzoic acid;
 5 3-(5,6-Difluoro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid; and
 4-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Also included in this invention are pharmaceutically acceptable addition salts and
 10 complexes of the compounds of this invention. In cases wherein the compounds of this invention may have one or more chiral centers, unless specified, this invention includes each unique nonracemic compound which may be synthesized and resolved by conventional techniques. In cases in which compounds have unsaturated carbon-carbon double bonds, both the cis (Z) and trans (E) isomers are within the scope of this invention.
 15 In cases wherein compounds may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers,

such as , and each tautomeric form is contemplated as being included within this invention whether existing in equilibrium or locked in one form by appropriate substitution with R'.

Also included in this invention are prodrugs of the compounds of this invention.
 20 Prodrugs are considered to be any covalently bonded carriers which release the active parent drug according to formulae (II), (III), and (IV) *in vivo*.

The compounds of formulae (I) (II), (III), and (IV) and their pharmaceutically acceptable salts are BK channel activators. Activation of BK channels in bladder cells results in the relaxation of bladder smooth muscle tissue. Thus, the compounds of the
 25 instant invention are useful in the treatment of disorders involving excessive smooth muscle contraction of the urinary tract. These disorders include urinary incontinence, overactive bladder, pollakiuria, urge incontinence, diseases associated with detrusor instability, irritable bladder, cystitis, urethritis, and kidney stone ailments. Additionally, since the compounds of the instant invention activate BK channels, these compounds
 30 may also be useful in the treatment of other conditions or disease wherein the activation of BK channels ameliorates the condition. Such conditions or diseases are cerebral infarction, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, suprasacral spinal cord disease, central nervous system disorders, hypertension, stroke, angina, congestive heart failure, subarachnoid hemorrhage, irritable bowel syndrome, urethritis, kidney stone

ailments, diverticuli or outflow obstruction, and bronchial asthma, pain, inflammatory pain, neuropathic pain and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Abbreviations and symbols commonly used in the peptide and chemical arts are used herein to describe the compounds of this invention.

5 Unless otherwise defined, the term (C₁₋₈)alkyl when used alone or when forming part of other groups (such as the '(C₁₋₈)alkyl-aryl' group) includes substituted or unsubstituted, straight or branched chain alkyl groups containing 1 to 8 carbon atoms. Examples of (C₁₋₈)alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, and hexyl.

10 The term (C₂₋₈)alkenyl means a substituted or unsubstituted alkyl group of 2 to 8 carbon atoms, wherein one carbon-carbon single bond is replaced by a carbon-carbon double bond. Examples of (C₂₋₈)alkenyl include ethylene, 1-propene, 2-propene, 1-butene, 2-butene, and isobutene. Both cis and trans isomers are included.

The term (C₃₋₇)cycloalkyl refers to substituted or unsubstituted carbocyclic ring system of three to seven carbon atoms, which may contain up to two unsaturated carbon-carbon bonds. Examples of (C₃₋₇)cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, and cycloheptyl.

Unless otherwise defined, suitable substituents for any (C₁₋₈)alkyl, (C₂₋₈)alkenyl, and (C₃₋₇)cycloalkyl group, when used alone or when forming part of other groups (such as the '(C₁₋₈)alkyl-aryl' group), includes up to five substituents, which may be on any carbon atom that results in a stable structure and is available by conventional synthetic techniques. Suitable substituents are halo, -OR', -SR', (C₁₋₈)alkylsulfonyl, (C₁₋₈)alkylsulfoxyl, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, cyano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', and -NR'C(O)R', wherein each R' is independently H or unsubstituted (C₁₋₈)alkyl.

25 Halo or halogen includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

Ar or aryl, as applied herein, means phenyl or naphthyl, or phenyl or naphthyl substituted by one to three substituents, which may be on any carbon atom that results in a stable structure and is available by conventional synthetic techniques. Suitable substituents are halo, -OR', -SR', (C₁₋₈)alkylsulfonyl, (C₁₋₈)alkylsulfoxyl, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, cyano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', and -NR'C(O)R', wherein each R' is independently H or unsubstituted (C₁₋₈)alkyl.

30 The term 'het' or 'heterocycle' indicates a unsubstituted or substituted five or six membered monocyclic ring, or a nine or ten membered bicyclic ring containing one to four heteroatoms chosen from the group of nitrogen, oxygen, and sulfur, which is stable and available by conventional chemical syntheses. Illustrative heterocycles are benzofuran, benzimidazole, benzopyran, benzothioephene, benzothiazole, furan, imidazole, indoline,

morpholine, piperidine, piperazine, pyrrole, pyrrolidine, tetrahydropyridine, pyridine, thiazole, oxazole, thiophene, quinoline, isoquinoline, pyrrolidine, pyridine, and piperazine. Unless otherwise defined, any heterocycle group contains up to three substituents selected from the group of halo, -OR', -SR', (C₁₋₆)alkylsulfonyl, (C₁₋₆)alkylsulfoxyl, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, cyano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', and -NR'C(O)R', wherein each R' is independently H or unsubstituted (C₁₋₆)alkyl.

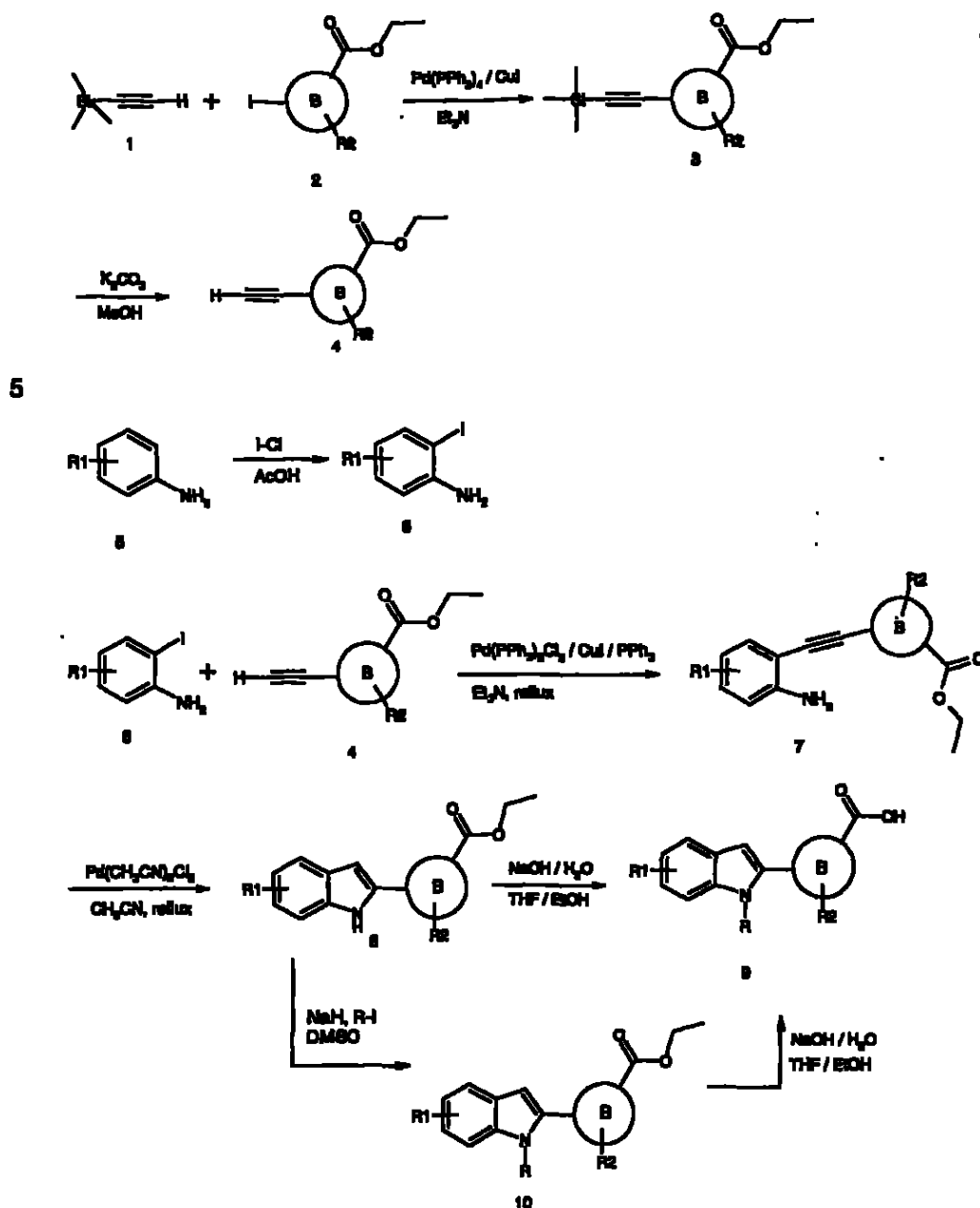
Certain radical groups are abbreviated herein. t-Bu refers to the tertiary butyl radical, Boc refers to the t-butyloxycarbonyl radical, Fmoc refers to the fluorenylmethoxycarbonyl radical, Ph refers to the phenyl radical, Cbz refers to the benzyloxycarbonyl radical, Bn refers to the benzyl radical, Me refers to methyl, Et refers to ethyl, Ac refers to acetyl, Alk refers to C₁₋₄alkyl, Nph refers to 1- or 2-naphthyl and cHex refers to cyclohexyl. Tet refers to 5-tetrazolyl.

Certain reagents are abbreviated herein. DCC refers to dicyclohexylcarbodiimide, DMAP refers to dimethylaminopyridine, DIEA refers to diisopropylethyl amine, EDC refers to 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, hydrochloride. HOBt refers to 1-hydroxybenzotriazole, THF refers to tetrahydrofuran, DIEA refers to diisopropylethylamine, DEAD refers to diethyl azodicarboxylate, PPh₃ refers to triphenylphosphine, DIAD refers to diisopropyl azodicarboxylate, DME refers to dimethoxyethane, DMF refers to dimethylformamide, NBS refers to N-bromosuccinimide, Pd/C refers to a palladium on carbon catalyst, PPA refers to polyphosphoric acid, DPPA refers to diphenylphosphoryl azide, BOP refers to benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethyl-amino)phosphonium hexafluorophosphate, HF refers to hydrofluoric acid, TEA refers to triethylamine, TFA refers to trifluoroacetic acid, PCC refers to pyridinium chlorochromate.

Compounds of formulae II-IV are prepared by the general methods described in Schemes I-III.

18
+7

Scheme 1

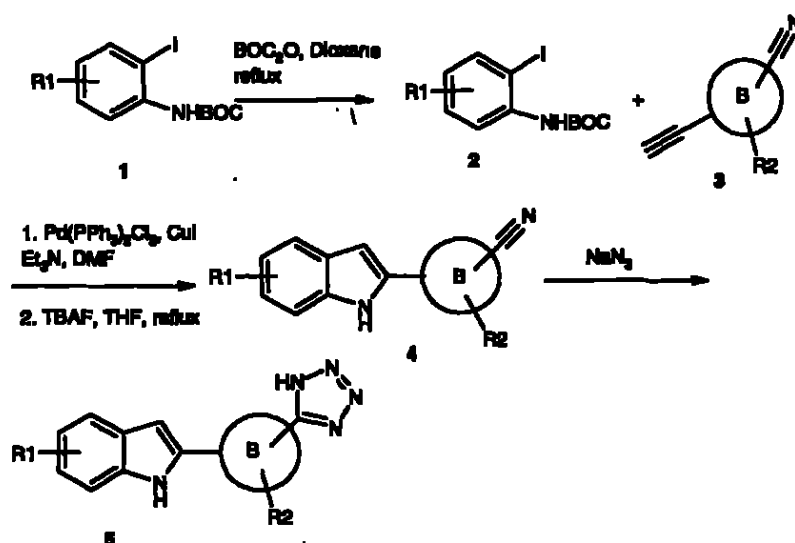


10 Scheme 1 represents a general scheme for the preparation of compounds according to Formula I wherein X is NR_4 . R_1 and R_2 are as defined above unless defined otherwise. R_3 is depicted as COOH ; however, Scheme 1 may be used for preparing compounds wherein R_3 is any other defined group by substituting the appropriate starting materials. The starting materials and reagents for Scheme 1 are commercially available or

are made from commercially available starting materials using methods known by those skilled in the art.

Trimethylsilylacetylene is reacted with an appropriate aryl- or heteroaryl-iodide (such as ethyl-2-iodo-benzoate and ethyl-5-bromo-furoate) in the presence of copper iodide, bis(triphenylphosphine)-dichloropalladium, and triethylamine to produce the desired trimethylsilyl-phenyl-acetylene, 3. The trimethylsilyl group is removed with potassium carbonate and methanol to produce 4. An aniline (such as 3,4-dichloro-aniline) is reacted with boron tribromide to produce the iodoaniline 6. The iodoaniline 6 is then reacted with the phenylacetylene, 4, in the presence of copper iodide, bis(triphenylphosphine)-dichloropalladium, and triethylamine to afford the diphenylacetylene 7. The aniline 7 is heated in the presence of bis(acetonitrile)-dichloropalladium in acetonitrile to afford the cyclized product 8. The benzoate 8 is then hydrolyzed to the corresponding benzoic acid 9. Alternatively, benzoate 8 is alkylated using sodium hydride and an alkylhalide (such as methyl iodide) to afford *N*-alkylated product 10. The benzoate 10 is then hydrolyzed to the corresponding benzoic acid 9.

SCHEME II



Scheme II represents an alternative scheme for the preparation of compounds according to Formula I wherein X is NH and R_3 is tetrazolyl. R_1 and R_2 are as defined above unless defined otherwise. The starting materials and reagents for Scheme II are

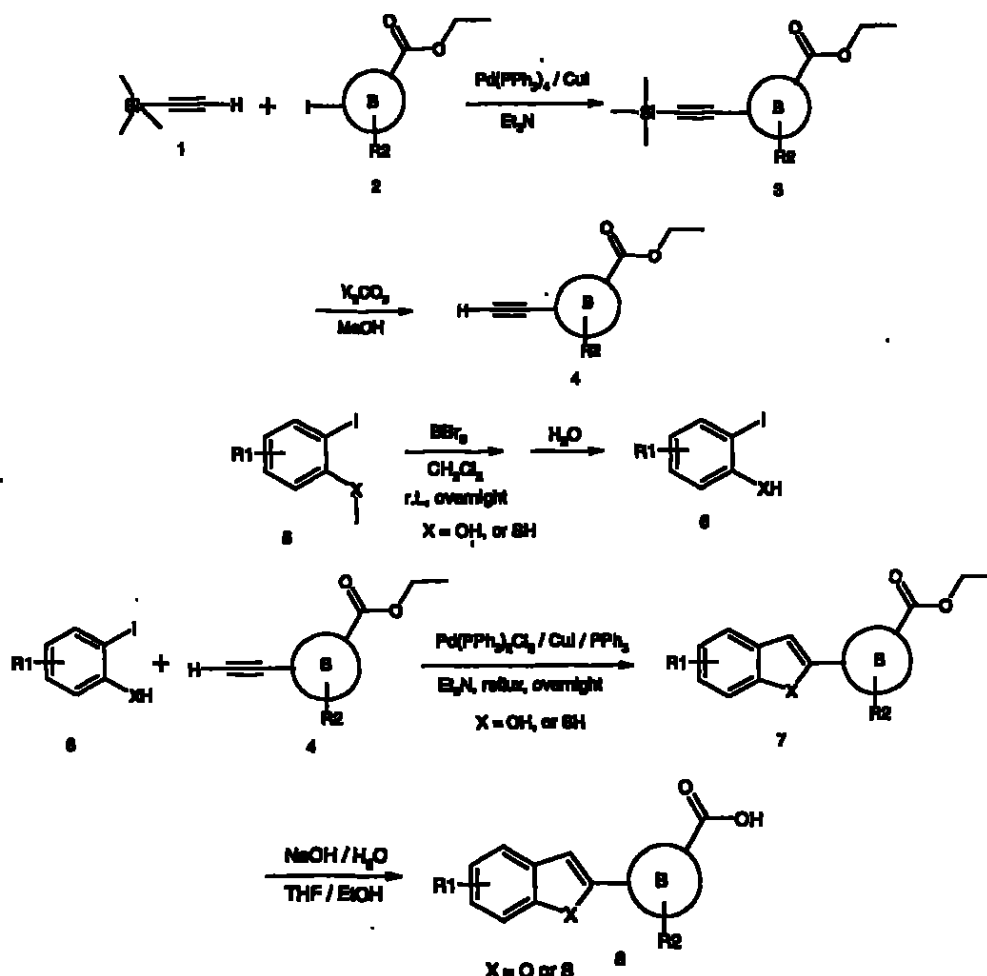
20
19

commercially available or are made from commercially available starting materials using methods known by those skilled in the art.

Iodo-aniline 1 is reacted with the BOC-anhydride in dioxane to produce the carbamate 2. Reaction of iodo-phenyl 2 with a substituted ethynyl-nitrile 3 in the presence of copper iodide, bis(triphenylphosphine)-dichloropalladium, and triethylamine to afford a diphenylacetylene intermediate. The diphenylacetylene is then reacted with TBAF in refluxing THF to afford indole 4. The nitrile 4 is reacted with sodium azide in refluxing in 1-methyl-piperidin-2-one to afford the tetrazole 5.

10

SCHEME III



15

Scheme III represents a general scheme for the preparation of compounds according to Formula I wherein X is O or S. R₁ and R₂ are as defined above unless defined otherwise. R₃ is depicted as COOH; however, Scheme III may be used for

preparing compounds wherein R_2 is any other defined group by substituting the appropriate starting materials. The starting materials and reagents for Scheme III are commercially available or are made from commercially available starting materials using methods known by those skilled in the art.

5 Trimethyl-acetylene is reacted with an appropriate aryl- or heteroaryl-iodide (such as ethyl-2-iodo-benzoate) in the presence of copper iodide and bis(triphenylphosphine)-dichloropalladium to produce the desired trimethylsilyl-phenyl-acetylene, 3. The trimethylsilyl group is removed with potassium carbonate and methanol to produce 4. An anisole (such as 4-chloro-anisole) may be reacted with boron tribromide to produce the
10 iodophenol 5. An iodophenol (such as iodophenol, 2-iodo-4-chloro-phenol, or 2-iodo-4,5-dichloro-phenol) is then reacted with the phenyl-acetylene, 4, in the presence of copper iodide and bis(triphenylphosphine)dichloropalladium to afford the cyclized product 7. The ethyl benzoate is then hydrolyzed to the corresponding benzoic acid 8.

15 Acid addition salts of the compounds are prepared in a standard manner in a suitable solvent from the parent compound and an excess of an acid, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, sulfuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, maleic, succinic or methanesulfonic. Certain of the compounds form inner salts or zwitterions which may be acceptable. Cationic salts are prepared by treating the parent compound
20 with an excess of an alkaline reagent, such as a hydroxide, carbonate or alkoxide, containing the appropriate cation; or with an appropriate organic amine. Cations such as Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} and NH_4^+ are specific examples of cations present in pharmaceutically acceptable salts.

This invention also provides a pharmaceutical composition which comprises a
25 compound according to formulae (I), (II), (III), or (IV) and a pharmaceutically acceptable carrier. Accordingly, the compounds of formulae (I), (II), (III), and (IV) may be used in the manufacture of a medicament. Pharmaceutical compositions of the compounds of formulae (I), (II), (III), and (IV) prepared as hereinbefore described may be formulated as solutions or lyophilized powders for parenteral administration. Powders may be
30 reconstituted by addition of a suitable diluent or other pharmaceutically acceptable carrier prior to use. The liquid formulation may be a buffered, isotonic, aqueous solution. Examples of suitable diluents are normal isotonic saline solution, standard 5% dextrose in water or buffered sodium or ammonium acetate solution. Such formulation is especially suitable for parenteral administration, but may also be used for oral administration or
35 contained in a metered dose inhaler or nebulizer for insufflation. It may be desirable to

22
21

add excipients such as polyvinylpyrrolidone, gelatin, hydroxy cellulose, acacia, polyethylene glycol, mannitol, sodium chloride or sodium citrate.

Alternately, these compounds may be encapsulated, tableted or prepared in a emulsion or syrup for oral administration. Pharmaceutically acceptable solid or liquid carriers may be added to enhance or stabilize the composition, or to facilitate preparation of the composition. Solid carriers include starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, magnesium stearate or stearic acid, talc, pectin, acacia, agar or gelatin. Liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline and water. The carrier may also include a sustained release material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. The amount of solid carrier varies but, preferably, will be between about 20 mg to about 1 g per dosage unit. The pharmaceutical preparations are made following the conventional techniques of pharmacy involving milling, mixing, granulating, and compressing, when necessary, for tablet forms; or milling, mixing and filling for hard gelatin capsule forms. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, elixir, emulsion or an aqueous or non-aqueous suspension. Such a liquid formulation may be administered directly p.o. or filled into a soft gelatin capsule.

For rectal administration, the compounds of this invention may also be combined with excipients such as cocoa butter, glycerin, gelatin or polyethylene glycols and molded into a suppository.

For topical administration, the compounds of this invention may be combined with diluents to take the form of ointments, gels, pastes, creams, powders or sprays. The compositions which are ointments, gels, pastes or creams contain diluents, for example, animal and vegetable fats, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures of these substances. The compositions which are powders or sprays contain diluents, for example, lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicate and polyamide powder, or mixtures of these substances. Additionally, for topical ophthalmologic administration, the typical carriers are water, mixtures of water and water miscible solvents, such as lower alkanols or vegetable oils, and water-soluble non-toxic polymers, for example cellulose derivatives, such as methyl cellulose.

The compounds described herein are BK channel activators and are useful for treating conditions or diseases wherein the activation of BK channels would be desired or provide amelioration. For instance, these compounds are useful in the treatment of disorders associated with smooth muscle contraction and therefore, the instant compounds are useful in the treatment of disorders involving excessive smooth muscle contraction of the urinary tract. Thus, the instant compounds are useful in the treatment

23
22

of urinary incontinence, overactive bladder, urge incontinence, diseases associated with detrusor instability, irritable bladder, pollakiuria, cystitis, urethritis, and kidney stone ailments. Because BK channels are also found on neuron cardiac and smooth muscle cells, the compounds of the instant invention are believed to have utility in the treatment of the following conditions or diseases: cerebral infarction, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, suprasacral spinalcord disease, central nervous system disorders, hypertension, stroke, angina, congestive heart failure, subarachnoid hemorrhage, irritable bowel syndrome, diverticuli or outflow obstruction, bronchial asthma, pain, inflammatory pain, neuropathic pain and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The compounds of this invention are administered to the patient, in a manner such that the concentration of drug is sufficient to treat urinary incontinence, or other such indications. The pharmaceutical composition containing the compound is administered at an oral dose of between about 10 mg to about 1000 mg, taken once or several times daily, in a manner consistent with the condition of the patient. Preferably, the oral dose would be about 50 mg. to about 500 mg, although the dose may be varied depending upon the age, body weight and symptoms of the patient. For acute therapy, parenteral administration is preferred. An intravenous infusion of the compound of formula (I) in 5% dextrose in water or normal saline, or a similar formulation with suitable excipients, is most effective, although an intramuscular bolus injection is also useful. The precise level and method by which the compounds are administered is readily determined by one skilled in the art.

The compounds may be tested in one of several biological assays to determine the concentration of the compound which is required to have a given pharmaceutical effect.

24
23**Patch-clamp studies of BK current in freshly isolated bladder smooth muscle cells.**

Cell Isolation Bladders were removed from male Sprague-Dawley rats (250-400g body weight) or male New Zealand White rabbits (2.5-3.5 kg body weight) killed by overdose with sodium pentobarbital. The urinary bladder was washed in cold, nominal Ca^{2+} -free saline solution containing (in mM) 137 NaCl, 5 KH_2PO_4 , 1 MgSO_4 , 10 glucose, 5 HEPES, 8 taurine and 1 mg ml^{-1} bovine serum albumin; pH=7.4. Small bundles of detrusor muscle were chopped into tiny pieces and incubated in the nominal Ca^{2+} -free saline solution at room temperature for 30 minutes. The tissue pieces were then incubated at 37°C in an enzyme solution made by adding 50 μM CaCl_2 , 1.5 mg ml^{-1} collagenase type II (Worthington Biochemical Corporation) and 1 mg ml^{-1} protease XXIV (Sigma) to nominal Ca^{2+} -free saline solution and bubbled with O_2 . Single smooth muscle cells were harvested in the supernatant and the tissue pieces were re-incubated in fresh enzyme solution. Cell collection was repeated for 3 times. The greatest number of elongated cells were obtained around 90 and 120 minutes, respectively for rabbits and rats. The bladder smooth muscle cells were stored at 4°C in a KB-medium composed of (in mM) 80 potassium glutamate, 20 K_2HPO_4 , 20 KCl, 5 MgCl_2 , 0.5 K_2EGTA , 2 Na_2ATP , 5 Na-pyruvate, 5 creatine, 20 taurine, 10 glycine, 10 glucose, and 5 HEPES. Cells were used for experiment within 8 hours.

BK current recording Cells were placed in a small experimental chamber constantly perfused with extracellular solution (in mM): 140 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 glucose, 10 HEPES; pH=7.4. The whole-cell voltage clamp technique was used for recording BK current. The pipette solution was composed of (in mM) 140 KCl, 5 EGTA, 1 MgCl_2 , 5 MgATP, 0.2 CaCl_2 , 5 HEPES, pH=7.2. Drugs were dissolved in DMSO as 10 mM stocks and diluted to desired concentrations in extracellular solution. Cells were held at 0 mV and BK currents were recorded during 200-ms depolarizing voltage steps between 10 to 80 mV in 10-mV increments. Inter-pulse interval was 3-s. BK current amplitude was measured as the mean current during the last 30-ms of voltage steps and plotted against membrane voltage. The current/voltage relationships recorded in the absence and presence of various drugs were compared to determine the drug effects.

Compounds of the present invention display an increase in current greater than 5% control (basal response).

25
29**Effect of compounds on KCl-induced contraction of isolated urinary bladder strips.**

The urinary bladder was isolated from New Zealand White rabbits and cut into longitudinal strips (15mm in length, 4mm width). The mucosa was removed and the strips
5 mounted in 15 ml vertical tissue baths, aerated with 95% O₂ and 5% CO₂, and bathed in a physiological salt solution of the following composition (mM): NaCl 118; KCl 4.7; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2; MgSO₄ 0.58; CaCl₂ 2.5 and glucose 11. The tissues were equilibrated for 1 h under 2 g resting tension and maintained at 37 °C. The tissues were then precontracted by the addition of 15 mM KCl and after the response stabilized
10 (approximately 20 min), test compounds were added cumulatively to the baths. Changes in tension were recorded using isometric force transducers connected to a PC based recording and analysis system and expressed as a percentage of relaxation produced by 0.1 mM papaverine.

A compound is considered to relax smooth muscle if the compound exhibits
15 greater than 10% relaxation of smooth muscle at 10 µM compound concentration. Certain compounds of this invention show greater than 10% smooth muscle relaxation.

The examples which follow are intended in no way to limit the scope of this invention, but are provided to illustrate how to make and use the compounds of this invention. Many other embodiments will be readily apparent to those skilled in the art.

20

EXAMPLES AND EXPERIMENTAL**General**

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 400 MHz using a Bruker
25 AC 400 spectrometer. CDCl₃ is deuteriochloroform, DMSO-d₆ is hexadeuteriodimethylsulfoxide, and CD₃OD is tetradeuteriomethanol. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) downfield from the internal standard tetramethylsilane. Abbreviations for NMR data are as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, app = apparent, br = broad.
30 J indicates the NMR coupling constant measured in Hertz. Continuous wave Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer 683 infrared spectrometer, and Fourier transform Infrared (FTIR) spectra were recorded on a Nicolet Impact 400 D Infrared spectrometer. IR and FTIR spectra were recorded in transmission mode, and band positions are reported in inverse wavenumbers (cm⁻¹). Mass spectra were taken on
35 either VG 70 FE, PE Syx API III, or VG ZAB HF Instruments, using fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ES) ionization techniques. Elemental analyses were

obtained using a Perkin-Elmer 240C elemental analyzer. Melting points were taken on a Thomas-Hoover melting point apparatus and are uncorrected. All temperatures are reported in degrees Celsius.

5 Anattech Silica Gel GF and E. Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates were used for thin layer chromatography. Both flash and gravity chromatography were carried out on E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) silica gel.

Example 1

Preparation of 3-(5,6-Dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid

10 a) 2-Iodo-3,4-dichloro-aniline

3,4-Dichloroaniline (10.00 g, 61.73 mmol) was dissolved under argon in acetic acid (150 mL). ICl (15 g, 92.6 mmol) was dissolved in acetic acid (125 mL), and added slowly to the aniline solution over a period of one hour. After three hours, the reaction mixture was filtered, and the solids were washed with a small amount of acetic acid to give tan colored crystals. These crystals were triturated with water and filtered to give cream white solids (6.00 g). Additional solids had formed in the acetic acid filtrate. These were filtered, triturated with water to give cream colored solids, 2.09 g. Both crystalline batches were combined and recrystallized from warm cyclohexane (35 mL) to give white 4,5-dichloro-2-iodoaniline as crystalline solid, 8.25 g (35%), mp 79.5-80.5°C. TLC: ethyl acetate-hexane 1:9, single spot. LCMS 288 (M+H). NMR (d_6 DMSO), 7.74 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (s, 2H).

b) 3-(2-Amino-4,5-dichloro-phenylethynyl)-benzoic acid ethyl ester

To a stirring solution of 2-iodo-3,4-dichloro-aniline (1.2 g, 4.16 mmol) was added 3-ethynyl-benzoic acid ethyl ester (0.72 g, 4.14 mmol; Iijima, Toru; Endo, Yasuyuki, Tsuji, Motonori; Kawachi, Emico; Kagechika, Hiroyuki; Shudo, Koichi; *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47(3), 398-404) in triethylamine (20 mL) and THF (20 mL). To this solution was added copper iodide (7 mg, 0.037 mmol) and palladium bis(triphenylphosphine) dichloride. The mixture was stirred for 3.5 h at rt. The reaction mixture was concentrated and the crude product was dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with saturated, aqueous bicarbonate, H₂O, and brine. The EtOAc layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was subjected to silica gel chromatography (15% EtOAc:Hexane) to afford the title compound, 0.86 g (47%). LCMS 334.2 (M+H).

2627

c) 4-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid ethyl ester

To a stirring solution of the above aniline (0.33 g, 1.0 mmol) was added palladium bis(acetonitrile) dichloride in acetonitrile (25 mL). The reaction mixture was heated at 65 °C for 3 h. The mixture was cooled and filtered. The resulting crystalline product was washed in EtOH and dried under vacuum to provide the title compound as an off-white solid (0.2 g, 60%). LCMS 334.2 (M+H).

d) 4-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid

To a stirring solution of the above ester in EtOH (8 mL) and THF (8 mL) was added 1 N aq. NaOH (0.72 mL). The mixture was refluxed for 3.5 h, and concentrated. The residue was diluted with H₂O and acidified with HOAc. The resulting solid was dissolved in EtOAc, washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. The EtOAc solution was concentrated to afford the title compound as a beige solid, 0.15 g (83%). LCMS 306.0 (M+H).

Example 2Preparation of 5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-furan-2-carboxylic acid

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 296.2 (M+).

Example 3Preparation of 3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-benzoic acid

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 285.8 (M+).

Example 4Preparation of 3-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 338.2 (M+).

Example 5Preparation of 5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 340.4 (M+).

2728

Example 6**Preparation of 3-(5,6-Dichloro-1-methyl-indol-2-yl)-benzoic acid****a) 4-(5,6-Dichloro-1-Me-Indol-2-yl)-benzoic acid ethyl ester**

- 5 To a stirring solution of the ester from Example 1 Steps a-c, (100 mg, 0.3 mmol), in DMSO (2 mL), was added 60% NaH (16 mg, 0.4 mmol). The mixture was heated at 45 °C for 45 min, and then MeI (0.05 ml, 0.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 30 min at rt. The residue was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The EtOAc layer was separated, and washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄,
10 filtered, and concentrated. To a flask containing the crude solid was added ether, and the heterogeneous mixture was stirred for 10 min. The white solid was filtered and dried under vacuum to afford the title compound as a white solid, 0.07 g (67%). LCMS 348.0 (M+H).

b) 4-(5,6-Dichloro-1-methyl-indol-2-yl)-benzoic acid

- 15 To a stirring solution of the above ester (70 mg, 0.2 mmol) in EtOH (8 mL) and THF (3 mL) was added 1 N aq. NaOH (0.2 mL). The mixture was refluxed for 3.5 h, and concentrated. The residue was diluted with H₂O and acidified with HOAc. The resulting solid was dissolved in EtOAc, washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. The EtOAc solution was concentrated to afford the title compound as a white solid, 60 mg
20 (90%). LCMS 320.2 (M+H).

Example 7**Preparation of 3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid**

- 25 The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 296.2 (M+).

28
29**Example 8****Preparation of 5-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid**

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 300.2 (M+).

5

Example 9**Preparation of 3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)benzoic acid****a) Ethyl 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzoate**

10 A stirring solution of ethynyl(trimethyl)silane (8.88 g, 88.8 mmole) and ethyl 3-iodobenzoate (18.5 g, 59.8 mmole) in 90 ml of dry triethylamine was degassed, cooled down to 0 °C and treated with CuI (79 mg, 0.41 mmole) and Pd(PPh₃)₄ (1.0g, 0.88 mmole). The resulting mixture was heated to reflux at 90°C overnight before being concentrated *in vacuo*, then diluted with 250 ml of ether, and filtered. The filtrate was
15 concentrated to yield 18.6 g of the title compound as a dark brown oil. MS(ES) m/e 247.2 [M+H]⁺.

b) Ethyl 3-ethynylbenzoate

20 A solution of ethyl 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzoate (8.6 g, 88 mmole) in 250 ml of methanol was treated with K₂CO₃ (23.9 g, 239 mmole). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then filtered, concentrated, diluted with 500 ml of ether and filtered again. The filtrate was collected and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash silica gel column chromatography (Hexane : EtOAc = 20 : 1) afforded the title compound as a pale green solid (9.88g, 93% for a-b). MS(ES) m/e
25 175.2 [M+H]⁺.

c) Ethyl 3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)benzoate

30 A stirring solution of 4-chloro-2-iodoanisole (2.68 g, 10 mmole) in dry dichloromethane (80 ml) was treated with boron tribromide (15.0 ml, 1 M solution in dichloromethane) at room temperature. The reaction was run overnight before being quenched with 100 ml of water. The resulting mixture was extracted with two portions (250 ml) of dichloromethane, the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash silica gel column chromatography yielded the title compound as a solid (2.5 g, 100%).

35 A stirring solution of the above 4-chloro-2-iodophenol (0.75 g, 2.96 mmole), ethyl 3-ethynylbenzoate (0.588 g, 3.25 mmole) and triphenylphosphine (59 mg, 0.225 mmole)

In 15 ml of dry triethylamine was degassed and treated with CuI (5.7 mg, 0.03 mmole) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.08 mmole). The resulting mixture was heated at 90 °C overnight, cooled to RT and concentrated *in vacuo*. Preparative HPLC (CH₃CN 60% - 98% over 10 minutes) yielded the title product (0.483 g, 52%) as a white solid. MS(ES) m/e 301.2 (M⁺).

d) 3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)benzoic acid

A solution of ethyl 3-(5-chloro-1-benzofuran-2-yl)benzoate (0.440 g, 1.46 mmole) in 10 ml of ethanol and 10 ml of THF was treated with NaOH (2.0 ml 1 M solution in water). The resulting solution was heated at 55 °C for 3 hours and then cooled to RT. The organic solvents were removed *in vacuo* and the resulting material was diluted in 100 ml of water and washed two times (50 ml) with dichloromethane. The pH of the inorganic layer was adjusted to ~4 with AcOH and the resulting mixture was extracted three times with EtOAc (300 ml). The organic layers were combined, washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The organic extracts were concentrated to yield the title compound as a yellow solid (0.39 g, 98%). MS(ES) m/e 273.2 (M⁺).

Example 10

Preparation of 3-(5,6-Dichloro-1-benzofuran-2-yl)benzoic acid

Following the procedure of Example 1 steps a-d, except 4,5-dichloro-2-iodophenol was used instead of 5-chloro-2-iodophenol in step c, the title compound was synthesized. MS(ES) m/e 307.2 (M⁺).

Example 11

Preparation of 3-(1-benzofuran-2-yl)benzoic acid

Following the procedure of Example 1 steps a-d, except 2-iodophenol was used instead of 5-chloro-2-iodophenol in step c, the title compound was synthesized. MS(ES) m/e 238.8 (M⁺).

Example 12**Preparation of 3-(5,6-Difluoro-1-benzofuran-2-yl)benzoic acid**

Following the procedure of Example 1 steps a-d, except 2-bromo-4,5-difluorophenol was used instead of 5-chloro-2-iodophenol in step c, the title compound was synthesized. MS(ES) m/e 275.2 [M+H]⁺.

Example 13**Preparation of 4-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid**

The title compound was prepared in a similar manner to Example 1. LCMS 308.0 (M+H).

Example 14**Preparation of 5,6-Dichloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-1H-indole**

a) [4,5-Dichloro-2-(4-cyano-phenylethynyl)-phenyl]-carbamic acid t-butyl ester
To a stirring solution of (4,5-dichloro-2-iodo-phenyl)-carbamic acid t-butyl ester (1.2 g, 0.48 mmol) (prepared by reacting 2-iodo-3,4-dichloro-aniline and BOC₂O) was added 4-ethynyl-benzonitrile (0.16 g, 1.24 mmol) in triethylamine (0.8 mL) and DMF (16 mL). To this solution was added copper iodide (47 mg, 0.25 mmol) and palladium bis(triphenylphosphine) dichloride (88 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred for 3.5 h at rt. The reaction mixture was concentrated and the crude product was dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with saturated, aqueous bicarbonate, H₂O, and brine. The EtOAc layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. The EtOAc extracts were triturated with CH₃CN to afford a precipitate. The off-white solids were washed with EtOAc and dried under vacuum to provide the title compound, 0.32 g (67%). LCMS 387.0 (M+H).

b) 4-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-benzonitrile
To a stirring solution of [4,5-dichloro-2-(4-cyano-phenylethynyl)-phenyl]-carbamic acid t-butyl ester (0.32 g, 0.83 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (1.7 mL, 1.74 mmol - from a 1 N solution in THF) in THF (25 mL). The reaction mixture was heated at reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled to RT, concentrated to one half volume, and diluted with EtOAc (25 mL). The EtOAc solution was washed with saturated aqueous brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. The EtOAc extracts were triturated with

CH₃CN to afford a precipitate. The solids were washed with EtOAc and dried under vacuum to provide the title compound, 0.16 g (68%). LCMS 287.2 (M+H).

c) 5,6-Dichloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-1H-Indole

- 5 To a stirring solution 4-(5,6-dichloro-1H-indol-2-yl)-benzonitrile (0.14 g, 0.5 mmol) was added sodium azide (0.1 g, 1.5 mmol) and triethylamine (0.1 g, 0.75 mmol) in 1-methyl-piperidin-2-one (5 mL). The reaction mixture was heated at 120 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to RT and poured in H₂O. The aqueous mixture was extracted with EtOAc (150 mL). The EtOAc extracts were washed with H₂O, saturated aqueous brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give a tan-colored solid.
- 10 The solids were stirred in CH₃CN (5 mL) and filtered to afford the title compound, 0.13 g (79%). LCMS 330.0 (M+H).

Example 15

- 15 Preparation of 3-(1-Benzyl-5,6-dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid

a) 3-(1-Benzyl-5,6-dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid ethyl ester

- To a stirring solution of 3-(5,6-dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid ethyl ester (1.2 g, 0.48 mmol) (Steps 1(a)-(c)) was added benzyl bromide (120 uL, 1.0 mmol) and
- 20 K₂CO₃ (0.2 g, 1.45 mmol) in acetone (25 mL). The mixture was heated at reflux for 10 h. The reaction mixture was concentrated and the crude product was dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with H₂O, saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (20% EtOAc-Hexane) to afford the title compound, 0.13 g (77%). LCMS 424.0 (M+H).

25

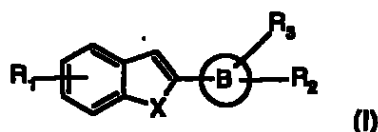
b) 3-(1-Benzyl-5,6-dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid

- To a stirring solution of 3-(1-benzyl-5,6-dichloro-1H-Indol-2-yl)-benzoic acid ethyl ester (80 mg, 0.14 mmol) was added 1 N aqueous NaOH (0.25 mL, 0.25 mmol) in a 1:1 mixture of THF-EtOH (1 mL total volume). The reaction mixture was stirred for 10 h at
- 30 RT. The reaction mixture was concentrated, the remaining white solid was suspended in H₂O (2 mL), and then acidified with glacial acetic acid. The acidic solution was extracted with EtOAc. The EtOAc extracts were washed with H₂O, saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Acetonitrile was added to the crude product and the heterogenous mixture was stirred for 1 h. The mixture was filtered and the resulting

solid was dried under vacuum to provide the title compound, 38 mg (68%). LCMS 398.2 (M+H).

What is claimed is:

1. A method of treating or inhibiting disorders associated with the activation of large conductance calcium activated potassium channels, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to formula (I):



wherein:

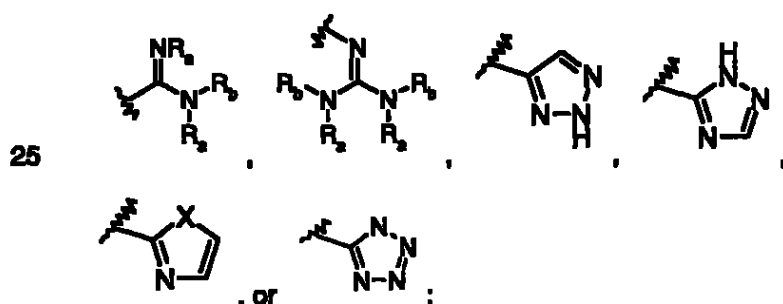
- 10 R₁ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

- 15 X is NR_a, O, or S;

B is aryl or heterocycle;

- 20 R₂ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

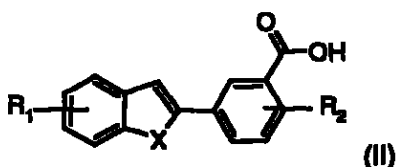
R₃ is COOH, CONR_aR_b, SO₃H, SO₂NR_aR_b, CONR_aSO₂R_b,



335
34

each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-aryl, and (C₁₋₆)alkyl-heterocycle; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 2. A method according to claim 1 of relaxing bladder smooth muscle tissue through the activation of large conductance calcium activated potassium channels.
3. A method according to claim 2 of treating urinary incontinence or overactive bladder.
- 10 4. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
5. A compound according to formula (II)



wherein:

R_1 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, $CONR_aR_b$, and NR_aR_b ;

X is NR_a , O, or S;

R_2 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a , SR_a , hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a , SO_3H , (C₁₋₆)alkyl- CO_2 -(C₁₋₆)alkyl, NR_aR_b and CO_2R_c wherein R_c is aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;

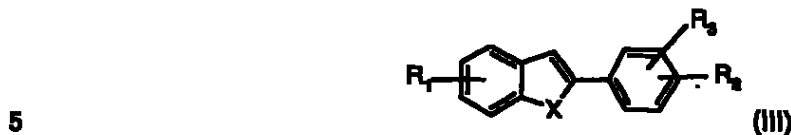
each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provided that the compound is not

36
35

4-methoxy-3-(benzofuran-2-yl)-benzoic acid or 3-(5,6-dichloro-1H-indol-2-yl)-benzoic acid.

B. A compound according to formula (III)



wherein:

R₁ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

10

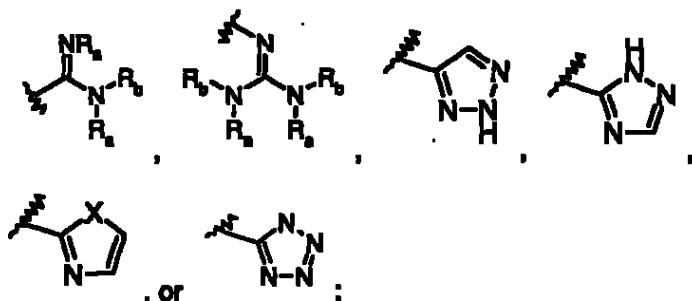
X is NR_a, O, or S;

R₂ is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁-6)alkyl, (C₂-6)alkenyl, (C₃-6)cycloalkyl, aryl, (C₁-6)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁-6)alkyl-CO₂-(C₁-6)alkyl, and NR_aR_b;

15

R₃ is SO₃H, SO₂NR_aR_b, CONR_aSO₂R_b,

20

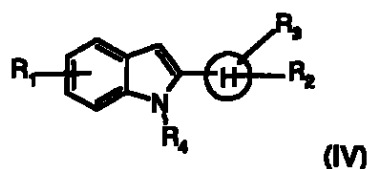


each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁-6)-aryl, heterocycle, (C₁-6)alkyl-heterocycle, and (C₁-6)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

32
36

7. A compound according to formula (IV)



5 wherein:

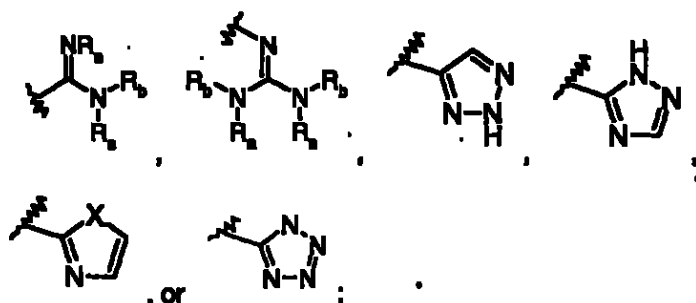
R_1 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁₋₆)alkyl-CO₂-(C₁₋₆)alkyl, CONR_aR_b, and NR_aR_b;

10

R_2 is absent or represents up to three substituents independently selected from (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₆)cycloalkyl, aryl, (C₁₋₆)alkyl-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, OR_a, SR_a, hydroxy, halogen, nitro, cyano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, (C₁₋₆)alkyl-CO₂-(C₁₋₆)alkyl, and NR_aR_b;

15

R_3 is COOH, SO₃H, SO₂NR_aR_b, CONR_aSO₂R_b,



20

R_4 hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl;

H is thiophene, furan, or pyridine.

25

each R_a and R_b is independently selected from hydrogen, aryl, (C₁₋₆)-aryl, heterocycle, (C₁₋₆)alkyl-heterocycle, and (C₁₋₆)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38
37

8. A compound which is:

- 5 5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-furan-2-carboxylic acid;
3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-benzoic acid;
3-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;
5 5-(5,6-Dichloro-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;
3-(5,6-Dichloro-1-methyl-indol-2-yl)-benzoic acid;
5-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-2-chloro-benzoic acid;
3-(5,6-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-4-methoxy-benzoic acid;
10 3-(5-Chloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;
3-(5,6-Dichloro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid;
3-(Benzofuran-2-yl)-benzoic acid; or
3-(5,6-Difluoro-benzofuran-2-yl)-benzoic acid; or a pharmaceutically acceptable
salt thereof.

15

COMPUESTOS NOVEDOSOS

CAMPO DEL INVENTO

5 El presente invento se relaciona con compuestos farmacéuticamente activos, también con composiciones que los contienen, y con su uso en el tratamiento de trastornos asociados con activación de los canales de potasio. Tales trastornos incluyen el infarto cerebral, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la médula espinal suprasacral, trastornos del sistema nervioso central, hipertensión, apoplejía, angina, falla cardíaca
10 congestiva, hemorragia subaracnoide, polaquiuria, incontinencia urinaria, incontinencia de urgencia, vejiga hiperactiva, enfermedades asociadas con inestabilidad del detrusor, vejiga irritable, síndrome de intestino irritable, cistitis, uretritis, dolencias por cálculos renales, divertículos u obstrucción de flujo de salida, y asma bronquial, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15

FUNDAMENTO DEL INVENTO

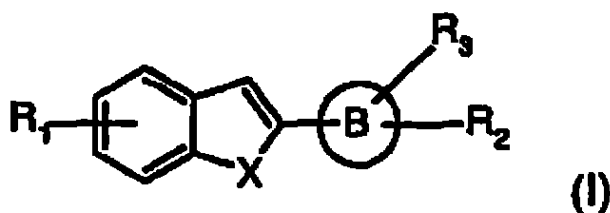
El potasio es el catión intracelular más abundante y es muy importante para mantener la homeostasis fisiológica. Los canales de potasio están presentes en casi todas las células vertebradas y el influjo de potasio a través de estos canales es indispensable para mantener el
20 potencial de membrana en reposo hiperpolarizada.

Los canales de potasio activados por calcio de gran conductancia (también canales BK o canales maxi-K) son expresados en células nerviosas, cardíacas y de músculo liso. Se ha considerado que los canales maxi-K juegan un papel importante en la regulación de influjo de calcio dependiente de voltaje puesto que estos canales son activados mediante ambos el aumento
25 de concentración de calcio intracelular y la despolarización de membrana. El aumento en la concentración de calcio intracelular regula muchos procesos tales como liberación de neurotransmisores, contracción de músculos lisos, desarrollo celular y muerte celular. Actualmente, la abertura de los canales maxi-K produce fuerte hiperpolarización de membrana y por lo tanto inhibe estas respuestas inducidas por calcio. Por consiguiente, al inhibir varias
30 respuestas fisiológicas mediadas por despolarización, se espera que una sustancia con una actividad de abertura de canales maxi-K tenga potencial para el tratamiento de infarto cerebral,

demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la medula espinal suprasacral, trastornos del sistema nervioso central, hipertensión, apoplejía, angina, falla cardiaca congestiva, hemorragia subaracnoide, polaquiuria, incontinencia urinaria, incontinencia de urgencia, vejiga hiperactiva, enfermedades asociadas con inestabilidad del detrusor, vejiga irritable, síndrome de intestino irritable, cistitis, uretritis, dolencias por cálculos renales, divertículos u obstrucción de flujo de salida, y asma bronquial, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

DESCRIPCION DETALLA DEL INVENTO

Este invento comprende un método para tratar o inhibir trastornos asociados con la activación de canales de potasio activados por calcio de gran conductancia, el cual comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto según la formula (I):



en donde:

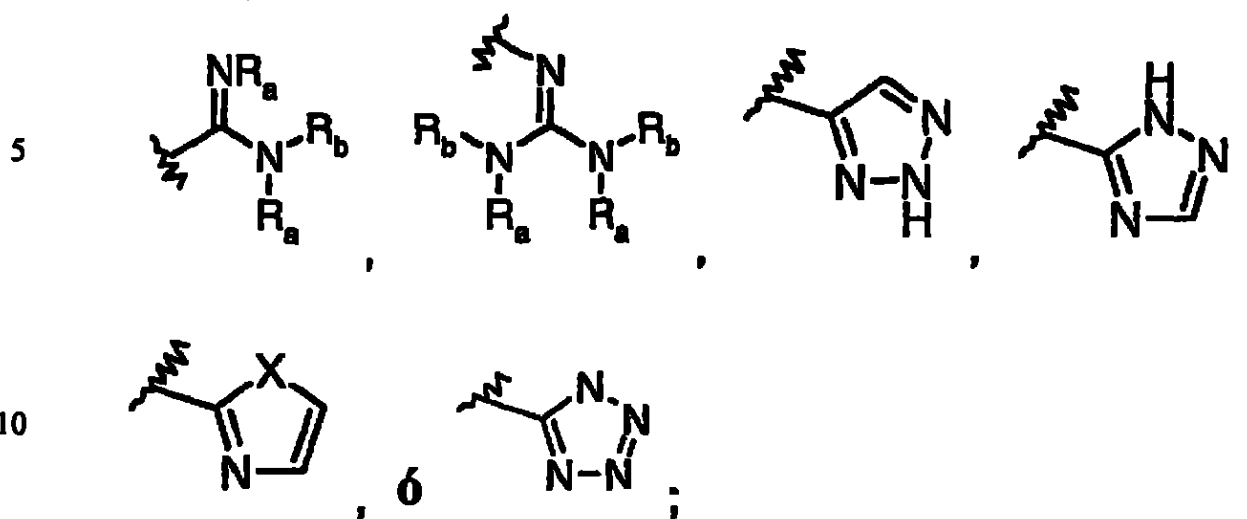
R1 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6), alquenilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, heterociclo, alquil-heterociclo(C1-6), ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo (C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, y NRa Rb;

X es NRa, O, o S;

B es arilo o heterociclo;

R2 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), cicloalquilo (C3-6), arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, y NRaRb;

R3 es COOH, CONRaRb, SO3H, SO2NRaRb, CONRaSO2Rb,



cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrogeno, alquilo (C1-6), arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-arilo, y alquilo(C1-6)-heterociclo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

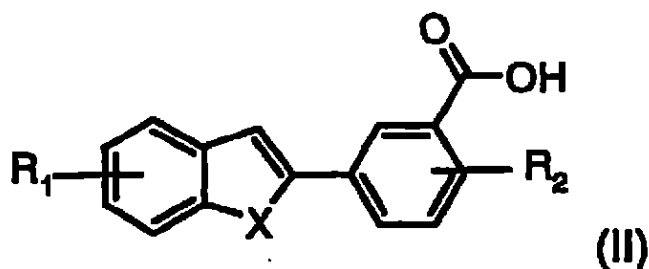
Con respecto a la formula (I):

Apropiadamente X es O ó NRa en donde Ra es hidrogeno, alquilo (C1-6), o alquilo(C1-6)-heterociclo.

Apropiadamente B es fenilo, tiofeno, furano, o piridina.

Apropiadamente R3 es COOH;

Este invento también comprende inventos novedosos, los cuales activan canales de potasio activados por calcio de gran conductancia. Este invento comprende compuestos de la formula (II):



en donde:

R1 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo (C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometil, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo (C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, NRaRb;

X es NRa, o S;

10 R2 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), NRaRb y en donde Rc es arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6);

5 cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrógeno, arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre y cuando el compuesto no sea ácido

20 4-metoxi-3-(benzofuran-2-il)-benzónico o ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzónico.

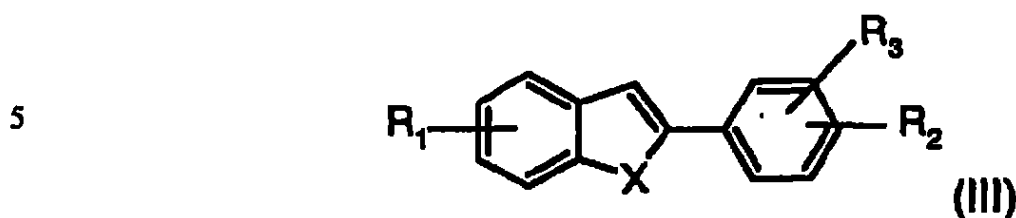
Con respecto a la formula (II):

Apropiadamente cada R1 es independientemente metilo, halo, trifluorometilo, morfolinilo, NRaRb, o ORa en donde cada Ra y Rb es independientemente hidrógeno, alquilo(C1-6) o piperazina.

Apropiadamente X es O ó NRa en donde Ra es hidrógeno, alquilo(C1-6), o alquilo(C1-6)-heterociclo. Mas apropiadamente X es O ó NRa en donde Ra es hidrógeno, metilo, o 4-etilmorfolinilo.

30 Apropiadamente R2 es halo, alquilo (C1-6), ORa, o NRaRb en donde cada Ra y Rb es independientemente hidrógeno o alquilo(C1-6).

Otro aspecto de este invento es un compuesto según la formula (III):



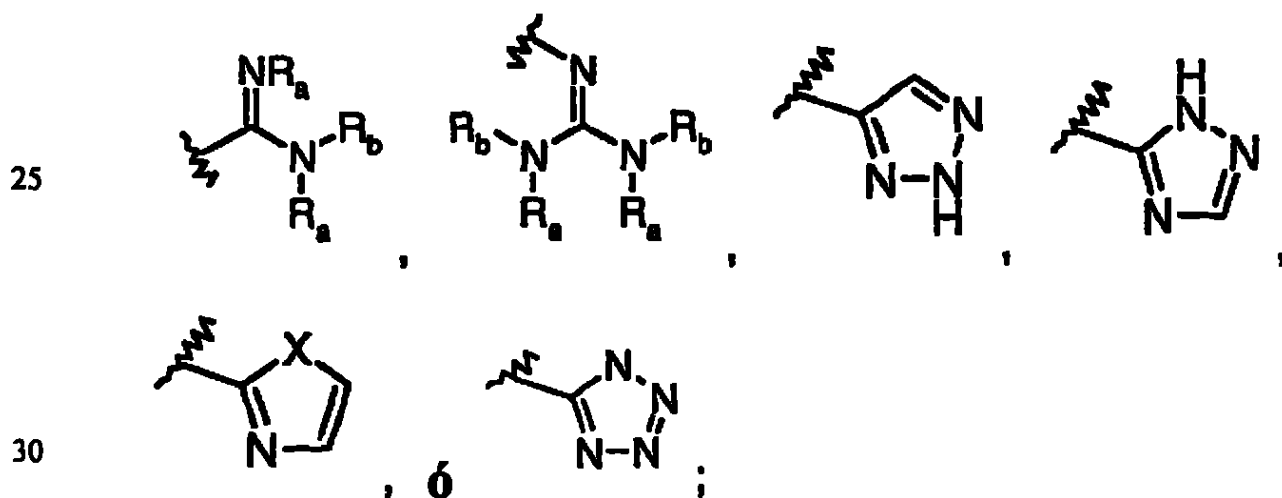
en donde:

- 10 R1 está ausente o representa hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb;

- 15 X es NRa, O, o S;

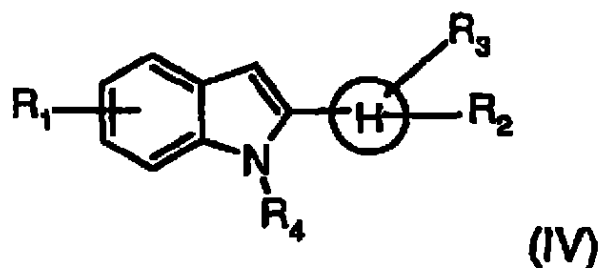
R2 está ausente o representa hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo, arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), y NRaRb;

- 20 R3 es SO3H, SO2NRaRb, CONRaSO2Rb,



Cada R_a y R_b es independientemente seleccionado de hidrogeno, arilo(C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de este invento es un compuesto según la fórmula (IV):



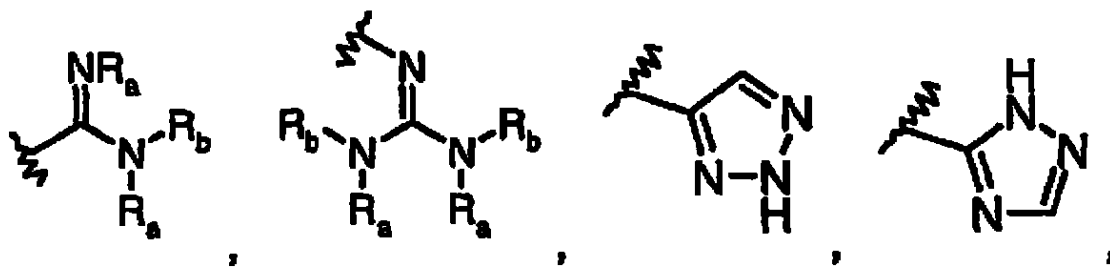
10 En donde:

R_1 esta ausente o represente hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, OR_a , SR_a , hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , alquilo(C1-6)- CO_2 -alquilo(C1-6), $CONR_aR_b$, NR_aR_b ;

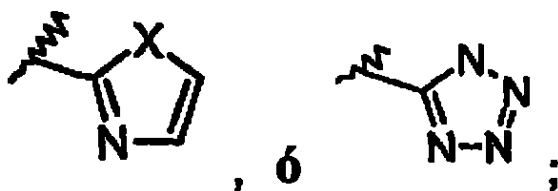
R_2 está ausente o representa hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, OR_a , SR_a , hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, COR_a , CO_2R_a , SO_3H , alquilo(C1-6)- CO_2 -alquilo(C1-6), y $NR_aSO_2R_b$,

20 R_3 es $COOH$, SO_3H , $SO_2NR_aR_b$, $CONR_aSO_2R_b$,

25



30



R4 hidrogeno, arilo, (C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6);

H es tiofeno, furano, o piridina.

- 5 Cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrogeno, arilo, arilo(C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Representativos de los compuestos novedosos de este invento son los siguientes:

- Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-furan-2-carboxílico;
- 10 Ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzónico;
- Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-1-metil-indol-2-il)-benzónico;
- Ácido 5-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzónico;
- 15 Ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzónico;
- Ácido 3-(5-cloro-benzofuran-2-il)-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-benzofuran-2-il)-benzónico;
- Ácido 3-(benzofuran-2-il)-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-difluoro-benzofuran-2-il)-benzónico;
- 20 5,6-dicloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol; y ácido 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzónico
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

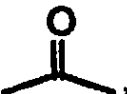
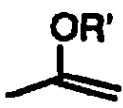
Compuestos representativos que tratan o inhiben trastornos asociados con la activación de

- 25 canales de potasio activados por calcio de gran conductancia son los siguientes:

- Ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzónico;
- Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-furan-2-carboxílico;
- Ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzónico;
- 30 Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzónico;
- Ácido 3-(5,6-dicloro-1-metil-indol-2-il)-benzónico;

Ácido 5-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzóico;

También incluidos en este invento están las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los complejos de los compuestos de este invento. En casos en donde los compuestos de este invento pueden tener uno o más centros quirales, a menos que se especifique, este invento incluye cada compuesto no racémico único el cual puede ser sintetizado y resuelto mediante técnicas convencionales. En casos en los cuales los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono, ambos isómeros *cis*(Z) y *trans*(E) están dentro del alcance de este invento. En casos en donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enólicos, tales

como , y , cada forma tautomérica es contemplada como incluida dentro de este invento si existe en equilibrio o está asegurada en una forma mediante la sustitución apropiada con R'.

También incluidos en este invento están los profármacos de los compuestos de este invento. Los profármacos son considerados como cualquier vehículo covalentemente enlazado el cual libera el fármaco precursor activo según las formulas (II), (III), y (IV) *in vivo*.

Los compuestos de las formulas (I), (II), (III) y (IV) y sus sales farmacéuticamente aceptables son activadores de canales BK. La activación de canales BK en las células de la vejiga produce la relación del tejido muscular de la vejiga. Así, los compuestos del presente invento son útiles en el tratamiento de trastornos que involucran contracción excesiva de músculo liso del tracto urinario. Estos trastornos incluyen incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia de urgencia, enfermedades asociadas con inestabilidad del detrusor, vejiga irritable, cistitis, uretritis, y dolencias por cálculos renales. Adicionalmente, puesto que los compuestos del presente invento activan canales BK, estos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de otras condiciones o enfermedades en donde la activación de los canales BK alivia la condición. Tales condiciones o enfermedades son infarto cerebral, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la médula espinal suprasacral, trastornos del sistema nervioso central, hipertensión, apoplejía, angina, falla cardíaca congestiva, hemorragia subaracnoide, síndrome de intestino irritable, uretritis, dolencias por cálculos renales, divertículos u obstrucción de flujo de salida, y asma bronquial, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las abreviaturas y símbolos comúnmente utilizados en el estado de la técnica de péptidos y químicos son utilizados en la presente para describir los compuestos de este invento.

A menos que se indique lo contrario, el término alquilo(C1-6) cuando se utiliza solo o cuando forma parte de otros grupos (tal como el grupo alquiloC1-6-arilo) incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada sustituidos o no sustituidos conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo(C1-6) incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo.

El término alqueno(C2-6) significa un grupo alquilo sustituido o no sustituido de 2 a 6 átomos de carbono, en donde un enlace simple carbono-carbono es reemplazado por un enlace doble carbono-carbono. Ejemplos de alqueno(C2-6) incluyen etileno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno, e isobuteno. Ambos isómeros cis y trans son incluidos.

El término cicloalquilo(C3-7) se refiere a un sistema cíclico carbocíclico sustituido o no sustituido de tres a siete átomos de carbono, los cuales pueden contener hasta dos enlaces carbono-carbono no saturados. Ejemplos de cicloalquilo (C3-7) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, y cicloheptilo.

A menos que se indique lo contrario, sustituyentes apropiados para cualquier grupo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), y cicloalquilo(C3-7), cuando se utiliza solo o cuando forma parte de otros grupos (tal como el grupo alquilo(C1-6)-arilo) incluye hasta cinco sustituyentes, los cuales pueden estar sobre cualquier átomo de carbono que resulta en una estructura estable y es disponible mediante técnicas sintéticas convencionales. Sustituyentes apropiados son halo, -OR', -SR', alquilsulfonilo(C1-6), alquilsulfoxilo(C1-6), -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, ciano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', y -NR'C(=)R', en donde cada R' es independientemente H o alquilo(C1-6) no sustituido.

Halo o halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Ar o arilo, como se aplica en la presente, significa fenilo o naftilo sustituido por uno a tres sustituyentes, los cuales pueden estar sobre cualquier átomo de carbono que resulta en una estructura estable y está disponible mediante técnicas sintéticas convencionales. Los sustituyentes apropiados son halo, -OR', -SR', alquilsulfonilo-(C1-6), N-(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, ciano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', y -NR'C(O)R', en donde cada R' es independientemente H o alquilo(C1-6) no sustituido.

El término "het" o "heterociclo" indica un anillo monocíclico de cinco o seis miembros sustituido o no sustituido, o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, y azufre, el cual es estable y es disponible mediante síntesis química convencional. Heterociclos ilustrativos son

5 benzofurano, bencimidazol, benzopirano, benzotiofeno, benzotiazol, furano, imidazol, indolina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrol, pirrolidina, tetrahidropiridina, piridina, tiazol, oxazol, tiofeno, quinolina, isoquinolina, pirrolidina, piridina, y piperizina. A menos que se indique lo contrario, cualquier grupo heterociclo contiene hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo

10 halo, -OR', alquilsulfonilo(C1-6), alquilsulfoxilo(C1-6), -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, nitro, ciano, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', y -NR'C(O)R', en donde cada R' es independientemente H o alquilo (C1-6) no sustituido.

Ciertos grupos radicales son abreviados en la presente. T-Bu se refiere al radical butilo terciario, Boc se refiere al radical t-butiloxicarbonilo, Fmoc se refiere al radical fluorenilmetoxicarbonilo, Ph se refiere al radical fenilo, Cbz se refiere al radical

● 5 benziloxicarbonilo, bn se refiere al radical bencilo, Me se refiere a metilo, Et se refiere a etilo, ac se refiere a acetilo, Alk se refiere a alquilo C1-4, Nph se refiere a 1- o 2-naftilo y cHex se refiere a ciclohexilo. Tet se refiere a 5-tetrazolilo.

Ciertos reactivos son abreviados en la presente. DCC se refiere a diciclohexilcarbodiimida, DMAP se refiere a dimetilaminopiridina, DIEA se refiere a amina de

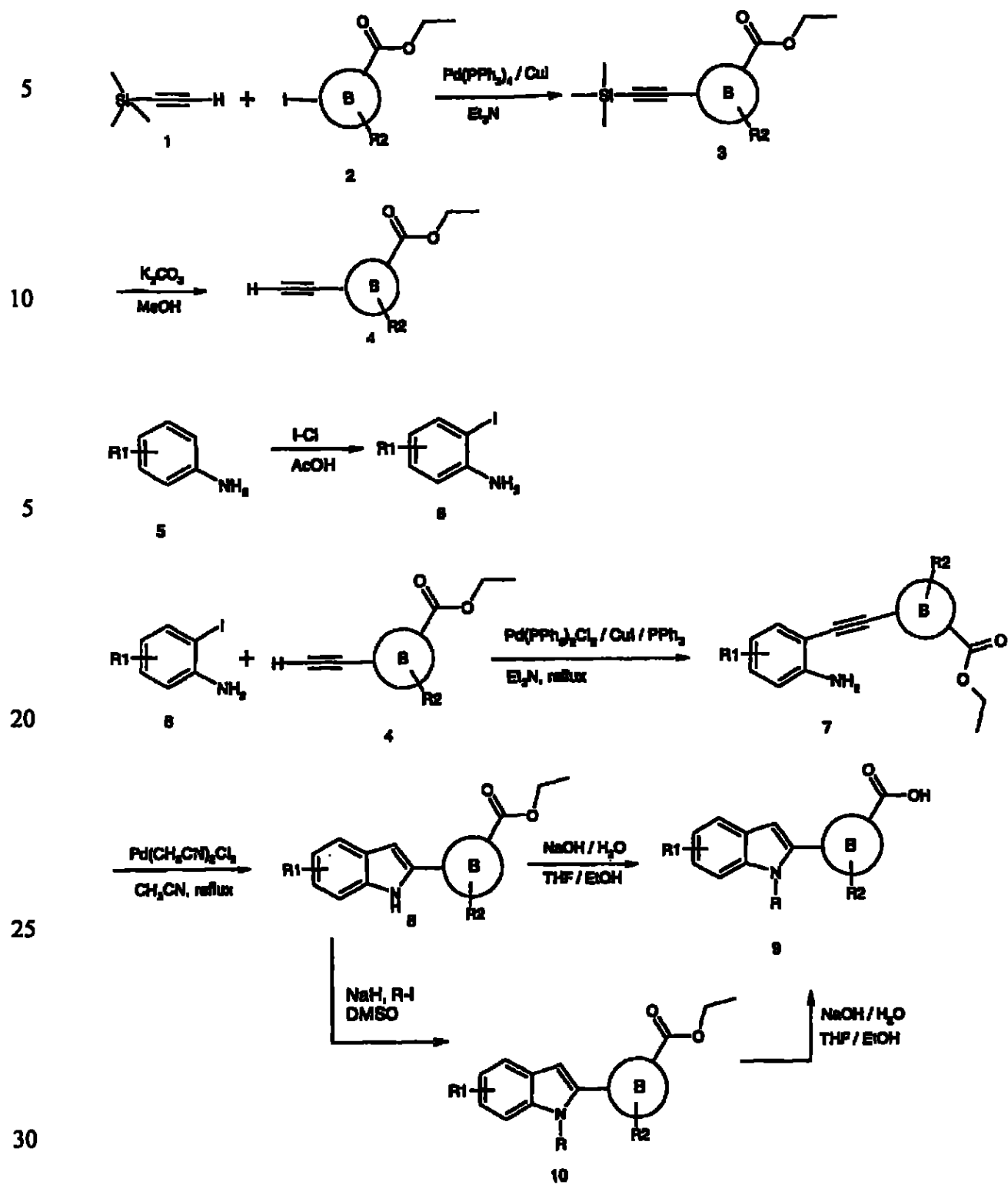
20 diisopropiletilo, EDC se refiere a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloreuro. HOBt se refiere a 1-hidroxibenzotriazol, THF se refiere a tetrahidrofurano, DIEA se refiere a diisopropiletilamina, DEAD se refiere a azodicarboxilato de dietilo, PPh₃ se refiere a trifenilfosfina, DIAD se refiere a azodicarboxilato de diisopropilo, DME se refiere dimetoxietano, DMF se refiere a dimetilformamida, NBS se refiere a N-bromosuccinimida, Pd/C

25 se refiere a un paladio sobre catalizador de carbono, PPA se refiere a ácido polifosfórico, DPPA se refiere a azida de difenilfosforilo, BOP se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetil-amino)fosfonio, HF se refiere a ácido hidrofúorico, TEA se refiere a trietilamina, TFA se refiere a ácido trifluoroacético, PCC se refiere a clorocromato de piridinio.

Los compuestos de las formulas II-IV son preparados mediante los métodos generales

30 descritos en los Esquemas I-III.

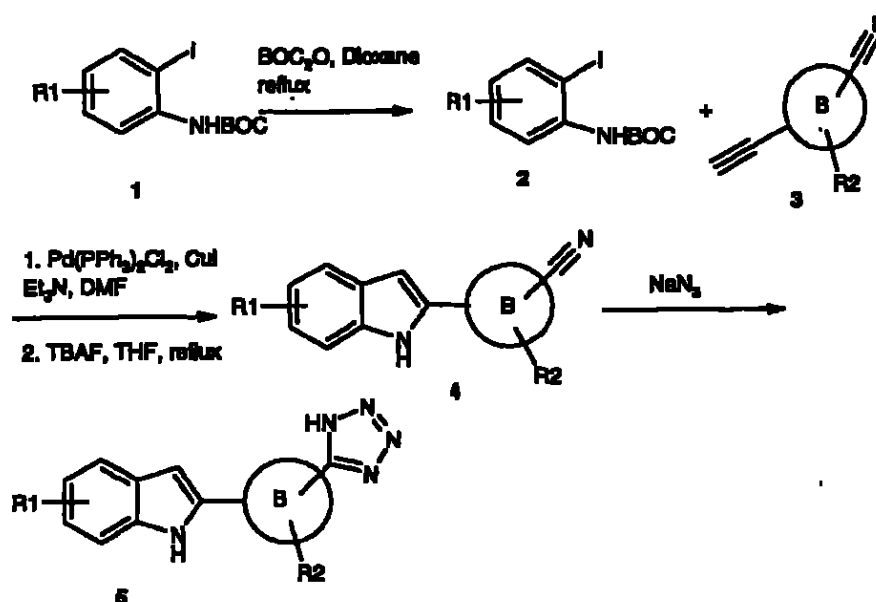
Esquema 1



El esquema I representa un esquema general para la preparación de compuestos según la Formula I en donde X es NR_4 . R1 y R2 son tal como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario. R3 es representado como COOH ; sin embargo, el Esquema I se puede utilizar para preparar compuestos en donde R3 es cualquier otro grupo definido al substituir los materiales de inicio apropiados. Los materiales de inicio y reactivos para el Esquema I son comercialmente disponibles o son preparados a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles utilizando métodos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

El trimetilsililacetileno se hace reaccionar con un arilo apropiado o heteroarilo-yoduro (tal como etil-2-yodo-benzoato y etil-5-bromo-furoato) en la presencia de yoduro de cobre, bis(trifenilfosfina)-dicloropalladio, y trietilamina para producir el trimetilsilil-fenil-actetileno deseado 3. El grupo trimetilsililo es retirado con carbonato de potasio y metanol para producir 4. Una anilina (tal como 3,3-dicloro-anilina) se hace reaccionar con tribromuro de boro para producir la yodoanilina 6. La yodoanilina 6 luego se hace reaccionar con el fenilacetileno, 4, en presencia de yoduro de cobre, bis(trifenilfosfina)-dicloropalladio, y trietilamina para proporcionar el difenilacetileno 7. La anilina 7 luego se calienta en la presencia de bis(acetonitrilo)dicloropalladio en acetonitrilo para proporcionar el producto ciclizado 8. El benzoato 8 luego es hidrolizado al correspondiente ácido benzóico 9. Alternativamente, el benzoato 8 es alquilado utilizando hidruro de sodio y un alquilhaluro (tal como yoduro de metilo) para proporcionar el producto N-alquilado 10. El benzoato 10 luego es hidrolizado al correspondiente ácido benzóico 9.

Esquema II



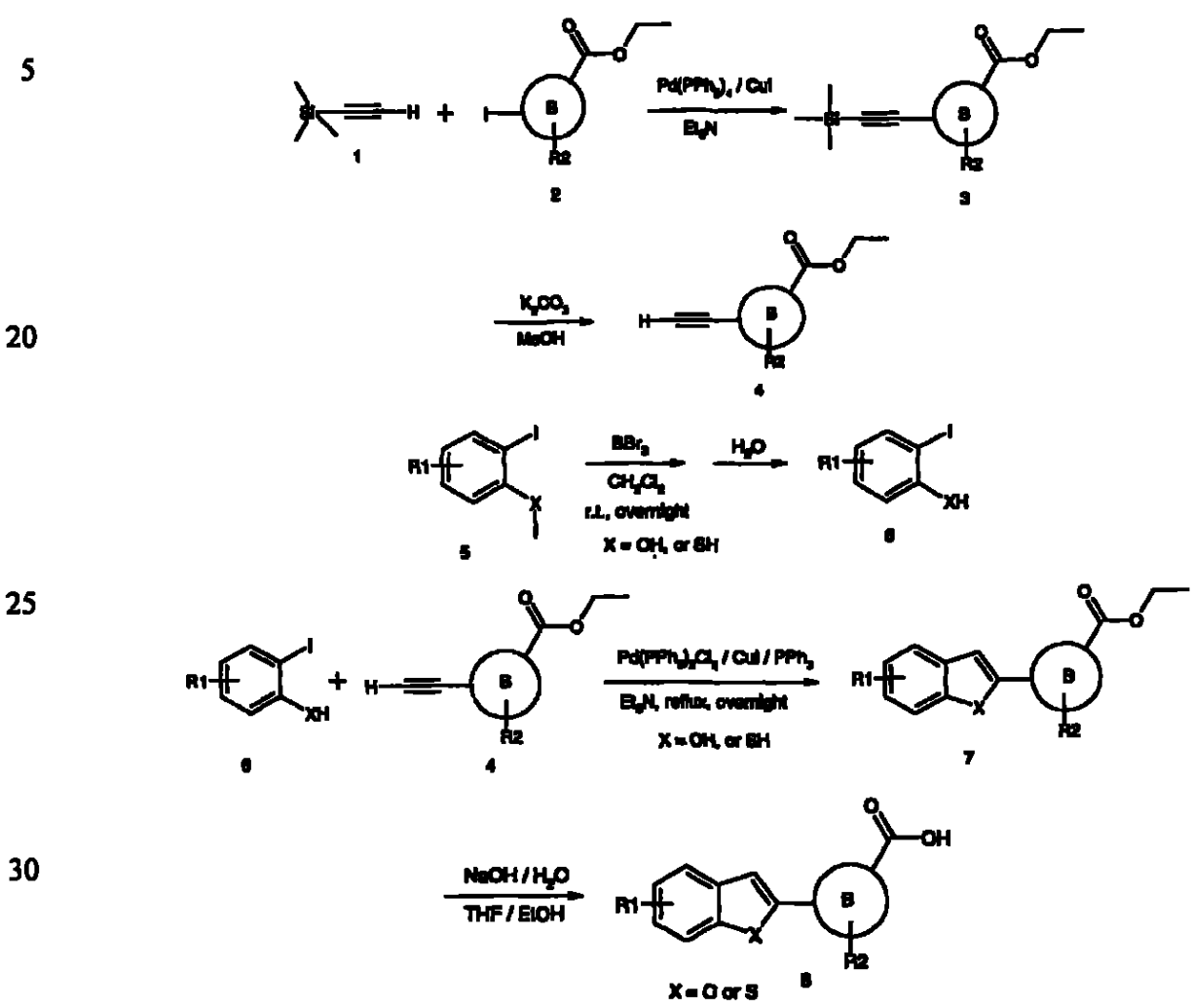
El Esquema II representa un esquema alternativo para la preparación de compuestos según la Formula I en donde X es NH y R3 es tetrazolilo. R1 y R2 son tal como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario. Los materiales de inicio y reactivos para el Esquema II son comercialmente disponibles o son preparados a partir de materiales de inicio

5 comercialmente disponibles utilizando métodos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

Se hace reaccionar yodo-anilina 1 con el BOC-anhídrido en dioxano para producir el carbamato 2. La reacción de yodo-fenilo 2 con un etinilo-nitrilo sustituido 3 en presencia de yodo de cobre, bis(trifenilfosfina)-dicloropaladio, y trietilamina para proporcionar un intermedio de

10 difenilacetileno. El difenilacetileno luego se hace reaccionar con TBAF en THF en reflujo para proporcionar el indol 4. El nitrilo 4 se hace reaccionar con azida de sodio en reflujo en 1-metil-piperidin-2-ona para proporcionar el tetrazol 5.

Esquema III



El Esquema III representa un esquema general para la preparación de compuestos según la formula I en donde X es O ó S. R1 y R2 son tal como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario. R3 es representado como COOH; sin embargo, el Esquema III se puede utilizar para preparar compuestos en donde R3 es cualquier otro grupo definido al sustituir los materiales de inicio apropiados. Los materiales de inicio y reactivos para el Esquema III son comercialmente disponibles y son preparados a partir de materiales de inicio comercialmente disponibles utilizando métodos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

El trimetil-acetileno se hace reaccionar con un arilo apropiado o heteroaril-yoduro (tal como etil-2-yodo-benzoato) en presencia de yoduro de cobre y bis(trifenilfosfina)-dicloropaladio para producir el trimetilsilil-fenil-acetileno, 3. El grupo trimetilsililo es retirado con carbonato de potasio y metanol para producir 4. Un anisol (tal como 4-cloro-anisol) se puede hacer reaccionar con tribromuro de bromo para producir el yodofenol 6. Un yodofenol (tal como yodofenol, 2-yodo-4-cloro-fenol, o 2-yodo-4,5-dicloro-fenol) luego se hace reaccionar con el fenil-acetileno, 4, en presencia de yoduro de cobre y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio para proporcionar el producto ciclizado 7. Luego el benzoato de etilo es hidrolizado al correspondiente ácido benzóico 8.

Las sales de adición ácida de los compuestos son preparadas en una forma estándar en un solvente apropiado a partir del compuesto precursor y un exceso de un ácido, tal como ácido hidrocórico, hidrobromico, hidrofúrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maléico, succínico o metanosulfónico. Ciertos de los compuestos forman sales internas o zwitteriones los cuales pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se pueden preparar al tratar el compuesto precursor con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el catión apropiado; o con una amina orgánica apropiada. Los cationes tales como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y NH₄⁺ son ejemplos específicos de cationes presentes en las sales farmacéuticamente aceptables.

Este invento también proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según las fórmulas (I), (II), (III), o (VI) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), y (IV) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de las formulas (I), (II), (III), y (IV) preparadas anteriormente pueden ser formuladas como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden reconstituir mediante adición de un diluyente apropiado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de utilizar.

La formulación líquida puede ser una solución acuosa isotónica amortiguada. Ejemplos de diluyentes apropiados son solución salina isotónica normal, dextrosa estándar al 5% en agua o sodio amortiguado o solución de acetato de amonio. Tal formulación es especialmente apropiada para administración parenteral, pero también se puede utilizar para administración oral o puede estar contenida en un inhalador de dosis medidas o nebulizador para insuflación. Puede ser deseable agregar excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxixelulosa, acacia, glicol de polietileno, manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio.

Alternativamente, estos compuestos se pueden encapsular, entabletar o preparar en una emulsión o jarabe para administración oral. Se pueden agregar vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para aumentar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, dihidrato de sulfato de calcio, yeso, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, acacia, agar o gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, solución salina y agua. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía pero, preferiblemente, estará entre 20 mg y 1 g aproximadamente por unidad de dosificación. Las preparaciones farmacéuticas son hechas siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que involucran trituración, mezclado, granulación, y compresión, cuando sea necesario para formas de tabletas; o trituración, mezclado y relleno para formas de cápsulas de gelatina dura. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en la forma de un jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida puede ser administrada directamente por vía oral o llenada en una cápsula de gelatina blanda.

Para administración rectal, los compuestos del invento también se pueden combinar con excipientes tales como manteca de cacao, glicerina, gelatina o glicoles de polietileno y moldeados en un supositorio.

Para administración tópica, los compuestos de este invento se pueden combinar con diluyentes para tomar la forma de ungüentos, geles, pastas, cremas, polvos o atomizaciones. Las composiciones que son ungüentos, geles, pastas o cremas contienen diluyentes, por ejemplo, grasas animales o vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, glicoles de polietileno, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias. Las composiciones que son polvos o atomizaciones contienen diluyentes, por

ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Adicionalmente, para administración oftálmica tópica, los vehículos típicos son agua, mezclas de agua y solventes miscibles en agua, tales como alcanoles inferiores o aceites vegetales, y polímeros no tóxicos solubles en agua, por ejemplo derivados de celulosa, tales como celulosa de metilo.

Los compuestos descritos en la presente son activadores de canales BK y son útiles para tratar condiciones o enfermedades en donde la activación de canales BK sería deseada o proporcionaría alivio. Por ejemplo, estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con contracción de músculos lisos y por lo tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos que involucran contracción excesiva de músculos lisos del tracto urinario. Así, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, incontinencia de urgencia, enfermedades asociadas con inestabilidad del detrusor, vejiga irritable, polaquiuria, cistitis, uretritis, y dolencias por cálculos renales. Puesto que los canales BK también son encontrados sobre células nerviosas, cardíacas y de músculo liso, se considera que los compuestos del presente invento tienen utilidad en el tratamiento de las siguientes condiciones o enfermedades: infarto cerebral, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la médula espinal suprasacral, trastornos del sistema nervioso central, hipertensión, apoplejía, angina, falla cardíaca congestiva, hemorragia subaracnoide, síndrome del intestino irritable, obstrucción de divertículos o descarga, asma bronquial, dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los compuestos de este invento son administrados al paciente, en una forma tal que la concentración de fármaco es suficiente para tratar incontinencia urinaria, u otras indicaciones. La composición farmacéutica que contiene el compuesto es administrada en una dosis oral entre 10 mg y 1000 mg aproximadamente, tomada entre una y varias veces al día, en una forma consistente con la condición del paciente. Preferiblemente la dosis oral estaría entre 50 y 500 mg aproximadamente, aunque la dosis puede variar dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas del paciente. Para terapia aguda, se prefiere administración parenteral. Una infusión intravenosa del compuesto de la fórmula (I) en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes apropiados, es más efectiva, aunque una inyección de bolo

intramuscular también es útil. El nivel preciso y método mediante el cual los compuestos son administrados se determina de manera fácil por alguien con experiencia en el estado de la técnica.

Los compuestos se pueden probar en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración del compuesto que se requiere para tener un efecto farmacéutico.

5

Estudios de potencial controlado de corriente de potasio de alta conductancia BK en células de músculo liso de vejiga recientemente aisladas.

Las vejigas para *Aislamiento celular* fueron retiradas de ratas macho Sprague-Dawley (peso corporal 250-400g) o conejos macho New Zealand White (2.5-3.5 kg de peso) sacrificados mediante sobredosis de pentobarbital de sodio. La vejiga urinaria fue lavada en solución salina nominal fría libre de Ca^{2+} conteniendo (en mM) 137 NaCl, 5 KH_2PO_4 , 1 MgSO_4 , 10 glucosa, 5 HEPES, 8 taurina y 1 mg de albumina de suero bovino ml^{-1} ; pH=7.4. Pequeñas cantidades de músculo liso detrusor fue trozado en pequeños pedazos e incubado en la solución salina nominal libre de Ca^{2+} a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los trozos de tejido luego fueron incubados a 37°C en una solución enzimática hecha al agregar 50 μM CaCl_2 , 1.5 mg de colagenasa tipo II ml^{-1} (Worthington Biochemical Corporation) y 1 mg de proteasa ml^{-1} XXIV (Sigma) a solución salina nominal Ca^{2+} y burbujeada con O_2 . Células simples de músculo liso fueron cosechadas en el sobrenadante y las piezas de tejido fueron re-incubadas en solución enzimática fresca. La recolección celular fue repetida 3 veces. El mayor número de células alongadas fue obtenido alrededor de 90 y 120 minutos, respectivamente para ratones y ratas. Las células de músculo liso de vejiga fueron almacenadas a 4°C en un medio KB compuesto de glutamato de potasio 80 (en mM), 20 K_2HPO_4 , 20 KCl, 5 MgCl_2 , 0.5 K_2EGTA , 2 Na_2ATP , 5 Na-piruvato, 5 creatina, 20 taurina, 10 glicina, 10 glucosa, y 5 HEPES. Las células fueron utilizadas para experimento dentro de 8 horas.

Registro de corriente BK Las células fueron colocadas en una cámara experimental pequeña constantemente profundidas con solución extracelular (en mM): 140 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 glucosa, 10 HEPES; pH=7.4. La técnica de pinzamiento de voltaje de célula entera fue utilizada para registrar corriente BK. La solución dentro de la pipeta está compuesta de (en mM) 140 KCl, 5 EGTA, 1 MgCl_2 , 5 MgATP , 0.2 CaCl_2 , 5 HEPES, pH=7.2. Los fármacos fueron disueltos en DMSO como concentraciones 10 mM y diluidos a concentraciones deseadas en solución extracelular. Las células fueron mantenidas a 0 mV y las corrientes BK fueron

registradas durante pasos de voltaje despolarizante 200-ms entre 10 a 80 mV en incrementos de 10-mV. El intervalo entre pulsos era de 3-s. La amplitud de la corriente BK fue medida como la corriente media durante los últimos 30-ms de pasos de voltaje y graficada contra voltaje de membrana. Las relaciones corriente/voltaje registradas en la ausencia y presencia de varios fármacos fueron comparadas para determinar los efectos de fármacos.

Los compuestos del presente invento muestran un aumento en corriente mayor que control del 5% (respuesta basal).

Efecto de compuestos sobre contracción inducida por KCl de tiras de vejiga urinaria aisladas

La vejiga urinaria fue aislada de conejos New Zealand White y cortada en tiras longitudinales (15mm de longitud, 4mm de ancho). La mucosa fue retirada y las tiras montadas en 15 ml de baños de tejido verticales, aireadas con O2 al 95% y CO2 al 5% y bañadas en una solución de sal fisiológica de la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4.7; NAHCO3 25; KH2PO4 1.2; MgSO4 0.58; CaCl2 2.5 y glucosa 11. Los tejidos fueron equilibrados durante 1 hora bajo de tensión de reposo de 2 g y mantenidos a 37°C. Luego los tejidos fueron preconcentrados mediante la adición de 15 mM KCl y después la respuesta estabilizada (aproximadamente 20 min), los compuestos de prueba fueron agregados acumulativamente a los baños. Los cambios en tensión fueron registrados utilizando transductores de fuerza isométrica conectados a un sistema de registro y análisis basado en PC y expresado como un porcentaje de relajación producida por 0.1 mM papaverina.

Se considera que un compuesto relaja músculo liso si el compuesto exhibe más de 10% de relajación muscular a concentración de compuesto de 10 uM. Ciertos compuestos de este invento muestran relajación muscular mayor de 10%.

Los ejemplos que siguen no tienen el propósito de limitar el alcance de este invento, sino que son proporcionados para ilustrar la preparación y utilización de los compuestos de este invento. Muchas otras realizaciones serán fácilmente manifiestas para aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

EJEMPLOS Y EXPERIMENTOS

General

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron registrados a 400 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AC 400. CDCl_3 es deuteriocloroformo, $\text{DMSO}-d_6$ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (δ) campo abajo del tetrametilsilano estándar interno. Las abreviaturas para los datos NMR son como sigue: s = sencillo, d = doble, t = triple, q = cuarteto, m = múltiple, dd = doble de dobles, dt = doble de triples, app = aparente, br = amplio. J indica la constante de acoplamiento NMR medida en Hertz. Los espectros infrarrojos (IR) de onda continua fueron registrados sobre un espectrómetro infrarrojo Perkin- Elmer 683, los espectros infrarrojos de la transformada de Fourier (FTIR) fueron registrados sobre un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR fueron registrados el modo de transmisión, y las posiciones de banda son reportadas en números de onda inversa (cm^{-1}). Los espectros de masa fueron tomados sobre instrumentos VG 70 FE, PE Syx API III, o VG ZAB HF, utilizando un bombardeo atómico rápido (FAB) o técnicas de ionización de electroatomización (ES). Los análisis elementales fueron obtenidos utilizando un analizador elemental Perkin- Elmer 240C. Los puntos de fusión fueron registrados sobre un aparato de puntos de fusión Thomas- Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas son reportadas en grados Celsius.

Se utilizaron placas de capa delgada Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para cromatografía de capa delgada. Tanto la cromatografía rápida como de gravedad se realizaron sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh).

Ejemplo 1

Preparación de ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

a) 2-yodo-3,4-dicloro-anilina

Se disolvió 3,4-dicloroanilina (10.00 g, 61.73 mmol) bajo argón en ácido acético (150 mL).

Se disolvió ICl (15 g, 92.6 mmol) en ácido acético (125 mL), y se agregó lentamente a la solución de anilina durante un periodo de una hora. Después de tres horas, la mezcla de

reacción fue filtrada, y los sólidos fueron lavados con una pequeña cantidad de ácido acético para proporcionar cristales de color canela. Estos cristales fueron triturados con agua y filtrados para proporcionar sólidos de color blanco cremoso (6.00 g). Se formaron sólidos adicionales en el filtrado de ácido acético. Estos fueron filtrados, triturados con agua para proporcionar sólidos de color blanco cremoso, 2.09 g. Ambos lotes cristalinos fueron combinados y recrystalizados a partir de ciclohexano caliente (35 mL) para proporcionar 4,5-dicloro-2-iodoanilina como un sólido cristalino blanco, 6.25 g (35%), mp 79.5-80.5°C. TLC: acetato de etilo-hexano 1:9, mancha única. LCMS 288 (M+H). NMR (d6 DMSO), 7.74 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (s, 2H).

b) Ester etílico del ácido 3-(2-amino-4,5-dicloro-feniletinil)-benzóico

A una solución agitada de 2-yodo-3,4-dicloro-anilina (1.2 g, 4.16 mmol) se agregó éster etílico del ácido 3-etinil-benzóico (0.72 g, 4.14 mmol; Lijima, Toru; Endo, Yasuyuki, Tsuji, Motonori; Kawachi, Emico; Kagechika, Hiroyuki; Shudo, Koichi; Chem. Pharm. Bull 1999, 47(3), 398-404) en trietilamina (20 mL) y THF (20 mL). A esta solución se agregó yoduro de cobre (7 mg, 0.037 mmol) y bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio. La mezcla fue agitada durante 3.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo fue disuelto en EtOAc. La capa de EtOAc fue secada sobre Na2SO4, filtrada, y concentrada. El producto crudo fue sometido a cromatografía de gel de sílice (15% EtOAc: hexano) para proporcionar el compuesto del título, 0.66 g (47%). LCMS 334.2 (M+H).

c) éster etílico del ácido 4-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

A una solución agitada de la anilina anterior (0.33 g, 1.0 mmol) se agregó bis(acetonitrilo)dicloruro de paladio en acetonitrilo (25 mL). La mezcla de reacción calentada a 65°C durante 3 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada. El producto cristalino resultante fue lavado en EtOAc y secado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.2 g, 60%). LCMS 334.2 (M+H).

d) ácido 4-(5,6-Dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

A una solución agitada del éster anterior en EtOH (8 mL) y THF (8 mL) se agregó NaOH acuoso 1N (0.72 mL). La mezcla fue sometida a reflujo durante 3.5 horas, y concentrada. El residuo fue diluido con H₂O y acidificado con HOAc. El sólido resultante fue disuelto en EtOAc, lavado con H₂O, salmuera, secado sobre Na₂SO₄, y filtrado. La solución de EtOAc fue concentrada para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento 0.15 g (83%).

LCMS 306.0 (M+H).

Ejemplo 2

Preparación del ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-furan-2-carboxílico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 265.6 (M+).

Ejemplo 3

Preparación del ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-benzoico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 265.6 (M+).

Ejemplo 4

Preparación del ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzoico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 336.2(M+).

Ejemplo 5

Preparación del ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzoico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 340.4 (M+).

Ejemplo 6

Preparación de ácido 3-(5,6-dicloro-1-metil-indol-2-il)-benzoico

a) Ester etílico del ácido 4-(5,6-dicloro-1-Me-indol-2-il)-benzónico

A una solución agitada del éster de los pasos a-c del ejemplo 1, (100 mg, 0.3 mmol), en DMSO (2 mL), se agregó NaH al 60% (16 mg, 0.4 mmol). La mezcla fue calentada a 45°C

59
60

durante 45 minutos, y luego se agregó Mel (0.05 mL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos más a temperatura ambiente. El residuo fue diluido con H₂O y extraído con EtOAc. La capa de EtOAc fue separada, y lavada con H₂O, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada. A un frasco conteniendo el sólido crudo se agregó éter, y la mezcla heterogénea fue agitada durante 10 minutos. El sólido blanco fue filtrado y secado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 0.07 g (67%). LCMS 348.0 (M+H).

b) ácido 4-(5,6-dicloro-1-metil-indol-2-il)-benzóico

A una solución agitada del éster anterior (70 mg, 0.2 mmol) en EtOH (8 mL) y THF (3 mL) se agregó NaOH acuoso 1 N (0.2 mL). La mezcla fue sometida a reflujo durante 3.5 horas, y concentrada. El residuo fue diluido con H₂O y acidificado con HOAc. El sólido resultante fue disuelto en EtOAc, lavado con H₂O, salmuera, secado sobre Na₂SO₄, y filtrado. La solución de EtOAc fue concentrada para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 60 mg (90%). LCMS 320.2 (M+H).

Ejemplo 7

Preparación del ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzoico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 296.2 (M+).

Ejemplo 8

Preparación del ácido 5-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzoico

El compuesto del título fue preparado en una forma similar al ejemplo 1. LCMS 300.2 (M+).

Ejemplo 9

Preparación del ácido 3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)-benzóico

a) 3-[(trimetilsilil)etnil]benzoato de etilo

Una solución agitada de etnil(trimetil)silano (8.69 g, 88.6 mmol) y 3-yodobenzoato etílico (16.5 g, mmol) en 90 ml de trietilamina seca fue desgasificada, enfriada hasta 0°C y tratada con CuI (79 mg, 0.41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1.0g, 0.86 mmol). La mezcla resultante fue

60
61

calentada a reflujo a 90°C durante la noche antes de ser concentrada al vacío, luego diluida con 250 ml de éter, y filtrada. El filtrado fue concentrado para proporcionar 18.6 g del compuesto del título como un aceite castaño oscuro. MS(ES) m/e 247.2 [M+H]⁺.

5 b) 3-etinilbenzoato de etilo

Una solución de 3-[(trimetilsilil)etinil]benzoato (8.6 g, mmol) en 250 ml de metanol fue tratada con K₂CO₃ (23.9 g, 239 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante tres horas y luego filtrada, concentrada, diluida con 500 ml de éter y filtrada nuevamente. El filtrado fue recolectado y el solvente fue removido al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice rápida (hexano: EtOAc = 20 :1) proporcionó el compuesto del título como un sólido verde pálido (9.68g, 93% de a-b). MS(ES) m/e 175.2 [M+H]⁺.

15 c) 3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)benzoato de etilo

Una solución de 4-cloro-2-yodoanisol (2.68 g, 10 mmol) en diclorometano seco (60 ml) fue tratada con tribromuro de boro (15.0 ml, solución 1 M en diclorometano) a temperatura ambiente. La reacción se corrió por toda la noche antes de ser apagada con 100 ml de agua. La mezcla resultante fue extraída con dos porciones (250 ml) de diclorometano, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice rápida proporciona el compuesto del título como un sólido (2.5 g, 100%).

Una solución agitada del anterior 4-cloro-2-yodofenol (0.75 g, 2.96 mmol), 3-etinilbenzoato de etilo (0.566 g, 3.25 mmol) y trifenilfosfina (59 mg, 0.225 mmol) en 15 ml de trietilamina seca fue desgasificada y tratada con CuI (5.7 mg, 0.03 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 mg, 0.06 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 90°C durante la noche, enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacío. HPLC preparativa (CH₃CN 60%-98% durante 10 minutos) proporcionó el producto del título (0.463 g, 52%) como un sólido blanco. MS(ES) m/e 301.2 (M⁺).

30 d) ácido 3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)-benzoico

Una solución de 3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)benzoato de etilo (0.44 g, 1.46 mmol) en 10 ml de etanol y 10 ml de THF fue tratada con NaOH (2.0 ml solución 1M en agua). La solución resultante fue calentada a 55°C durante tres horas y luego enfriada a temperatura ambiente. Los solventes orgánicos fueron removidos al vacío y el material resultante fue diluido en 100 ml de agua y lavado dos veces (50 ml) con diclorometano. El pH de la capa orgánica fue ajustado a 4 aproximadamente con AcOH y la mezcla resultante fue extraída tres veces con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos fueron concentrados para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.39 g, 98%). MS(ES) m/e 273.2 (M^+).

Ejemplo 10

Preparación del ácido 3-(5,6-dicloro-1-benzofuran-2-il)benzónico

Siguiendo el procedimiento de los pasos a-d del ejemplo 1, excepto que se utilizó 4,5-dicloro-2-yodofenol en cambio de 5-cloro-2-yodofenol en el paso c, el compuesto del título fue sintetizado. MS(ES) m/e 307.2 (M^+).

Ejemplo 11

Preparación del ácido 3-(1-benzofuran-2-il)benzónico

Siguiendo el procedimiento de los pasos a-d del ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-yodofenol en cambio de 5-cloro-2-yodofenol en el paso c, el compuesto del título fue sintetizado. MS(ES) m/e 238.8 (M^+).

Ejemplo 12

Preparación del ácido 3-(5,6-difluoro-1-benzofuran-2-il)benzónico

Siguiendo el procedimiento de los pasos a-d del ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-bromo-4,5-difluorofenol-2-yodofenol en cambio de 5-cloro-2-yodofenol en el paso c, el compuesto del título fue sintetizado. MS(ES) m/e 275.2 [$M+H$] $^+$.

12
63

Ejemplo 13

Preparación del ácido 4-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)benzóico

5 El compuesto del título fue preparado en una forma similar al Ejemplo 1. LCMS 306.0 (M+H).

Ejemplo 14

Preparación de 5,6-dicloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol

a) éster t-butilico del ácido [4,5-dicloro-2-(4-ciano-feniletinil)-fenil]-carbámico

10 A una solución del éster t-butilico del ácido (1,2 g, 0.48 mmol) (preparado mediante reacción 2-yodo-3,4-dicloro-anilina y BOC2O) se agregó 4-etinil-benzonitrilo (0.16 g, 1.24 mmol) en trietilamina (0.8 mL) y DMF (16 mL). A esta solución se agregó yoduro de cobre (47 mg, 0.25 mmol) y bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio (88 mg, 0.12 mmol). La mezcla fue agitada durante 3.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo fue disuelto en EtOAc. La solución de EtOAc fue lavada con bicarbonato acuoso saturado, H₂O, y salmuera. La capa de EtOAc fue secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. Los extractos de EtOAc fueron triturados con CH₃CN para proporcionar un precipitado. Los sólidos blancuzcos fueron lavados con EtOAc y secados al vacío para proporcionar el compuesto del título, 0.32 g (67%). LCMS 387.0 (M+H).

20

b) 4-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzonitrilo

A una solución del éster t-butilico del ácido [4,5-dicloro-2-(4-ciano-feniletinil)-fenil]-carbámico (0.32 g, 0.83 mmol) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1.7 mL, 1.74 mmol – a partir de una solución de 1 N en THF) en THF (25 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada a un volumen medio, y diluida con EtOAc (25 mL). La solución de EtOAc fue lavada con salmuera acuosa saturada, secada sobre Na₂SO y filtrada. Los extractos de EtOAc fueron triturados con CH₃CN para proporcionar un precipitado. Los sólidos fueron lavados con EtOAc y secados al vacío para proporcionar el compuesto del título, 0.16 g (68%). LCMS 287.2 (M+H).

30

c) 5,6-dicloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol

A una solución agitada de 4-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)benzonitrilo (0.14 g, 0.5 mmol) se agregó azida de sodio (0.1 g, 1.5 mmol) y trietilamina (0.1 g, 0.75 mmol) en 1-metil-piperidin-2-ona (5 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en H₂O. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (150 mL). Los extractos fueron lavados con H₂O, salmuera acuosa saturada, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para proporcionar un sólido de color castaño. Los sólidos fueron agitados en CH₃CN (5 mL) y filtrados para proporcionar el compuesto del título, 0.13 g (79%). LCMS 330.0 (M+H).

Ejemplo 15

Preparación de éster etílico del ácido 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

a) 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

A una solución agitada del éster etílico del ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico (1.2 g, 0.48 mmol) (pasos 1 (a)-(c)) se agregó bromuro de bencilo (120 µL, 1.0 mmol) y K₂CO₃ (0.2 g, 1.45 mmol) en acetona (25 mL). La mezcla fue calentada a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo fue disuelto en EtOAc. La solución de EtOAc fue lavada con H₂O, NaCl acuoso saturado, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título, 0.13 g (77%). LCMS 424.0 (M+H).

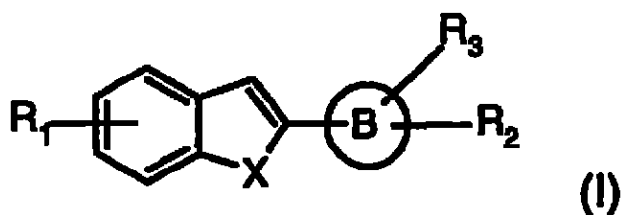
b) ácido 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

A una solución agitada del éster etílico del ácido 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico (60 mg, 0.14 mmol) se agregó NaOH acuoso 1N (0.25 mL, 0.25 mmol) en una mezcla 1:1 de THF-EtOH (1 mL volumen total). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada, el sólido blanco restante fue suspendido en H₂O (2 mL), y luego acidificado con ácido acético puro. La solución ácida fue extraída con EtOAc. Los extractos de EtOAc fueron lavados con H₂O, NaCl acuoso saturado, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados. Se agregó acetonitrilo al producto crudo y la

mezcla heterogénea fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue filtrada y el sólido resultante fue secado al vacío para proporcionar el compuesto del título, 38 mg, LCMS 396.2 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o inhibir trastornos asociados con la activación de canales de potasio activados por calcio de gran conductancia, el cual comprende administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto según la formula (I):



en donde:

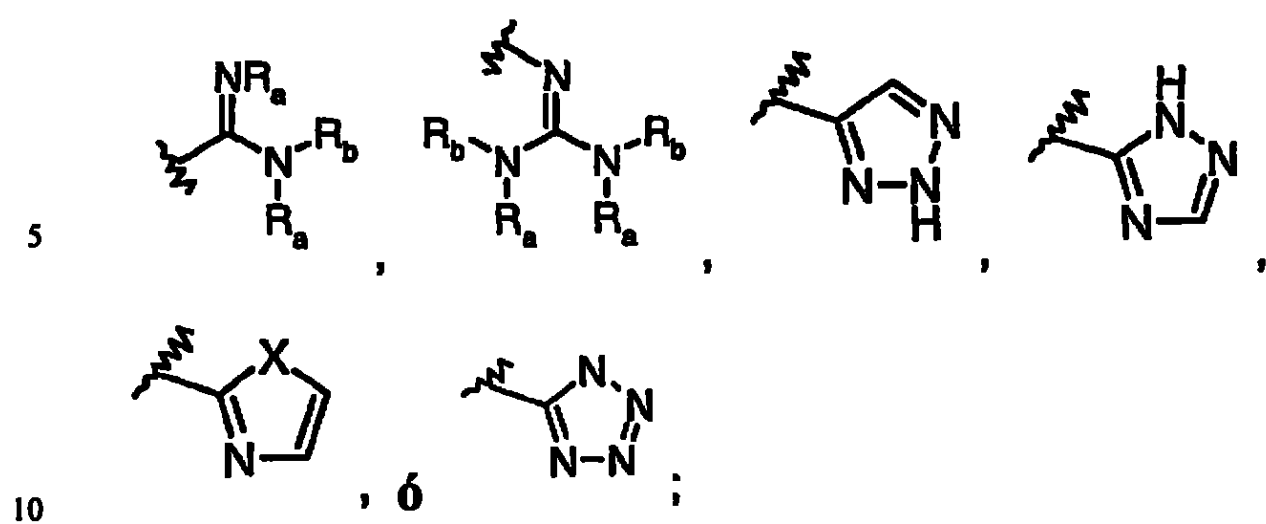
R1 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, heterociclo, alquil-heterociclo(C1-6), ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo (C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, y NRa Rb;

X es NRa, O, o S;

B es arilo o heterociclo;

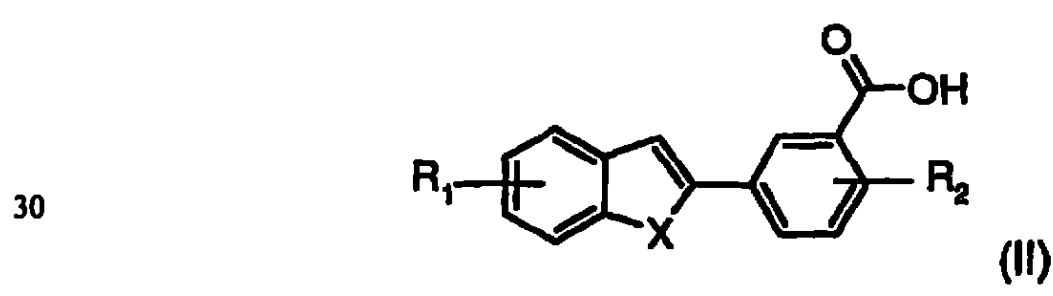
R2 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), cicloalquilo (C3-6), arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, y NRaRb;

R3 es COOH, CONRaRb, SO3H, SO2NRaRb, CONRaSO2Rb,



Cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrogeno, alquilo (C1-6), arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-arilo, y alquilo(C1-6)-heterociclo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15
2. Un método según la reivindicación 1 de relajación del tejido de muscular de la vejiga a través de la activación de canales de potasio activados por calcio de gran conductancia.
- 20
3. Un método según la reivindicación 2 para el tratamiento de incontinencia urinaria o vejiga hiperactiva.
4. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25
5. Un compuesto según la fórmula (II)



en donde:

R1 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo (C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometil, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H; alquilo (C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, NRaRb;

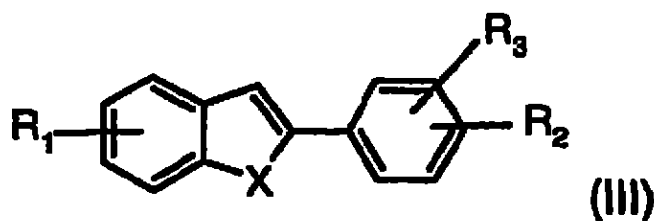
X es NRa, o S;

R2 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo (C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo (C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), NRaRb y en donde Rc es arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6);

15 cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrogeno, arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo (C1-6);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre y cuando el compuesto no sea ácido 4-metoxi-3-(benzofuran-2-il)-benzoico o ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico.

6. Un compuesto según la fórmula (III)



en donde:

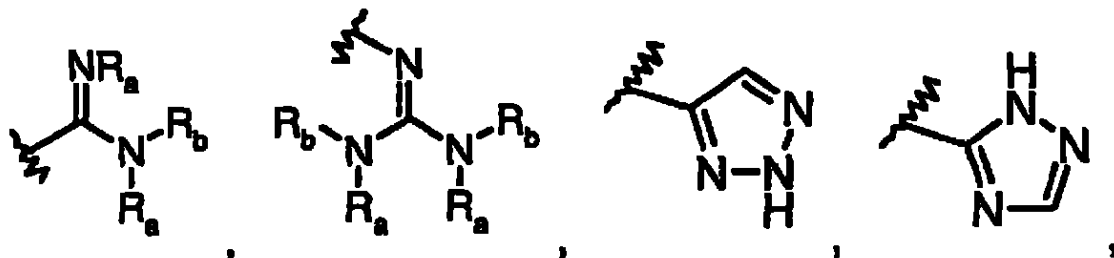
R1 esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb;

X es NR_a, O, o S;

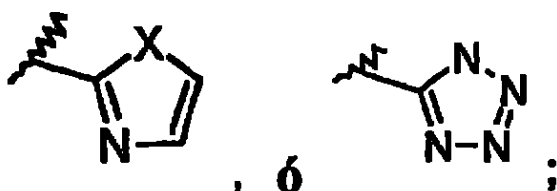
R₂ esta ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), cicloalquilo, arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, OR_a, SR_a, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, COR_a, CO₂R_a, SO₃H, alquilo(C1-6)-CO₂-alquilo(C1-6), y NR_aR_b;

R₃ es SO₃H, SO₂NR_aR_b, CONR_aSO₂R_b,

10



15

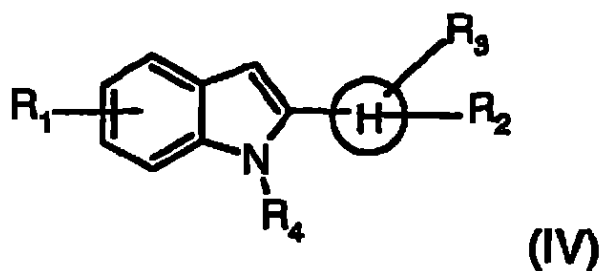


20

Cada R_a y R_b es independientemente seleccionado de hidrogeno, arilo (C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según la fórmula (IV)

25



En donde:

R₁ esta ausente o represente hasta tres substituyentes independientemente seleccionado de alquilo (C1-6), alquenilo (C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-

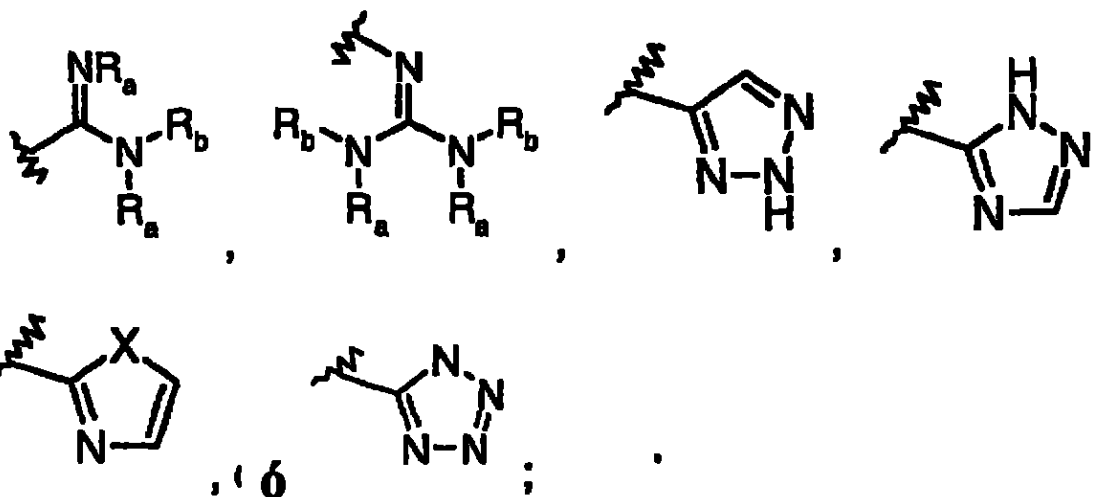
30

6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, trifluorometil, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), CONRaRb, NRaRb;

5 R2 está ausente o representa hasta tres substituyentes independientemente seleccionados de alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), cicloalquilo(C3-6), arilo, alquilo(C1-6)-arilo, heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, ORa, SRa, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, CORa, CO2Ra, SO3H, alquilo(C1-6)-CO2-alquilo(C1-6), y NRaSO2Rb,

R3 es COOH, SO3H, SO2NRaRb, CONRaSO2Rb,

10



15

20 R4 hidrogeno, arilo, (C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6);

H es tiofeno, furano, o piridina.

25 Cada Ra y Rb es independientemente seleccionado de hidrogeno, arilo, arilo(C1-6), heterociclo, alquilo(C1-6)-heterociclo, y alquilo(C1-6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto el cual es:

Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-furan-2-carboxílico; /

Ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-benzoico;

30 Ácido 3-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzoico;

Ácido 5-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzoico;

Ácido 3-(5,6-dicloro-1-metil-indol-2-il)-benzoico;

Ácido 5-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-2-cloro-benzoico;

Ácido 3-(5,6-dimetil-1H-indol-2-il)-4-metoxi-benzoico;

Ácido 3-(5-cloro-benzofuran-2-il)-benzoico;

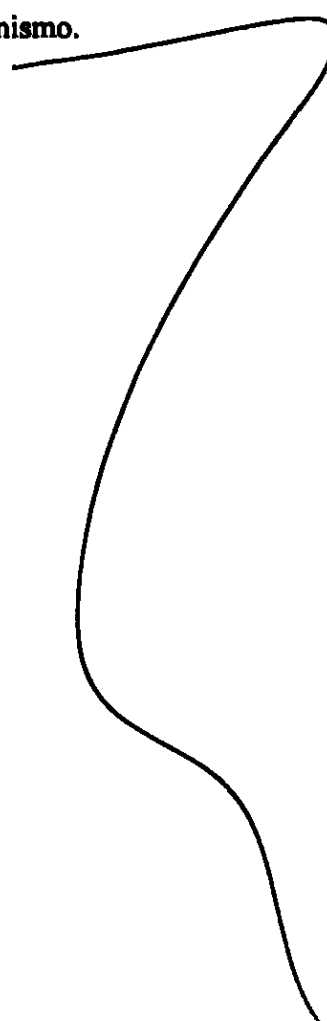
5 Ácido 3-(5,6-dicloro-benzofuran-2-il)-benzoico;

Ácido 3-(benzofuran-2-il)-benzoico;

Ácido 3-(5,6-difluoro-benzofuran-2-il)-benzoico;

5,6-dicloro-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol; y o ácido 3-(1-bencil-5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-benzoico

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/22706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 405/04 US CL : 548/466 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) U.S. : 548/466 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FARINA ET AL., Novel bone anesthetic agents that selectively inhibit the osteoclast V-H+-ATPase, II Pharmaco, Volume 56, Issues 1-2, 1 March 2001 (01.03.2001), pages 113-116.	8
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family	
"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 07 December 2004 (07.12.2004)	Date of mailing of the international search report 07 JAN 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600	

73
73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/22706

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-7
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

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

742A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/22706

Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, e.g. (R1, R2, R3, X, B, Ra, Rb, etc.) and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be carried out on the first discernable invention which is the first compound of claim 8

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

CAS ONLINE

STN structure search

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTAR

TRAI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 74 EL

Radicación: 06093174 00000000

Fecha (MM): 2006-01-16 17:41:59

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

()

()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ()
- Descripción de la invención ()
- Dibujos de ser estos pertinentes. ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ()

()

(X)

()

(X)

()

(X)

()

(X)

COMPLETA

(X)

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL

()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ()
- Representación gráfica o 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 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 de trazado ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable

Fecha

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
 Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

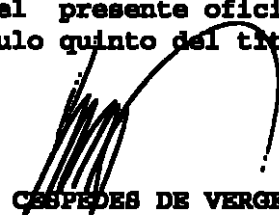
REFERENCIA	Radicación No.	6 3174
	Solicitud internacional	US2004/022706
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2901

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA OSPINA DE VERGEL
 Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 MAR 2006
 jramos