

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020313- -00005-0000

Fecha: 2012-02-07 16:47:04

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 22

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 08-020.313

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS
Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2008/000014

RESPUESTA AL OFICIO No.17508, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 424

DE FECHA 10 DE NOVIEMBRE DE 2011

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se han limitado los términos “hetero-cicloalquilo” y “hetero-cicloalquilo-carbonilo”, específicamente a los grupos piperazinilo, piperidinilo, piperazinilcarbonilo y piperidinilcarbonilo;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se ha limitado el término “hetero-arilo” a los grupos benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;
- se especifica el término “halógeno” exclusivamente a flúor y cloro, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 43, línea 17;
- se han eliminado los términos “éster”, “metabolito” y “profármaco” de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- se limita el término “agente desulfurizante”, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 59, líneas 14 a 16;
- en la Reivindicación 2, la parte a) del método ahora se realiza exclusivamente en una base inorgánica y no orgánica, limitación según el Capítulo Descriptivo, página 55, líneas 21 y 22, así como el significado del solvente polar, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 55, línea 19 y la Reivindicación 4;
- la nueva Reivindicación 5 se limita de acuerdo con la antigua Reivindicación 7;
- la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se limita de acuerdo con la antigua Reivindicación 9;
- la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 10) se limita de acuerdo con la antigua Reivindicación 11;
- se eliminan las Reivindicaciones 7, 9 y 11;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 15 a 18, que encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo, página 26, línea 8 a página 28, línea 26; página 30, línea 20, a página 31, línea 12; y página 32, línea 12, a página 33, línea 1;
- las antiguas Reivindicaciones 12 a 17, corresponden a las nuevas Reivindicaciones 9 a 14.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden una franca limitación a la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro, puesto que se encuentran términos no concisos tales como “una base orgánica o inorgánica”, “solvente polar” y “agente reductor”, así como grupos químicos en los que no se define el número de átomos de carbono o miembros que lo conforman, ni la naturaleza de los átomos que los conforman, tales como “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilcarbonilo”, “halógeno”, “haloalquilo” y “haloalcoxi”. El Examinador sugiere limitar la materia reivindicada mediante una generalización razonable de la materia ilustrada, y particularmente sugiere definir el término “heteroarilo” como

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapiñilo, y el término “heterocicloalquilo” como piperazinilo y piperidinilo.

Adicionalmente, el Examinador señala que no existe soporte en el Capítulo Descriptivo para los términos “éster”, “metabolito” y profármaco”. El Examinador sugiere su eliminación del Capítulo Reivindicatorio.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador respecto a las limitaciones y correcciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en las que se realizaron los siguientes cambios, tal y como se explica en el punto 1 del presente memorial:

- se limitó el término “heterocicloalquil” a los grupos piperazinilo y piperidinilo, así como el término “heterocicloalquilcarbonilo” a los grupos piperazinilcarbonil y piperidinilcarbonilo, tal como lo sugirió el Examinador;
- adoptando las sugerencias del Examinador, se limitó el término “heteroarilo” a los grupos benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapiñilo;
- se eliminaron los términos “éster”, “metabolito” y profármaco” de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto;
- la expresión “una base orgánica o inorgánica” se ha limitado a una base inorgánica que se selecciona entre NaOH, KOH, CaCO₃, KF Al₂O₃ y K₂CO₃, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 55, líneas 21 y 22;
- la expresión “solvente polar” se limita a acetonitrilo, dimetilsulfóxido y dimetilformamida, según el Capítulo Descriptivo, página 55, línea 19 y la Reivindicación 4;
- el “agente reductor” se limita al reactivo hidruro de di-isobutil-aluminio, de acuerdo con la antigua Reivindicación 7;
- se limita el significado del término “agente desulfurizante” a los compuestos FeCl₃, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, haluro de alquilo y POCl₃, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 59, líneas 14 a 16;
- se especifica que el término “halógeno” o “halo” se refiere exclusivamente a flúor y cloro, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 43, línea 17.

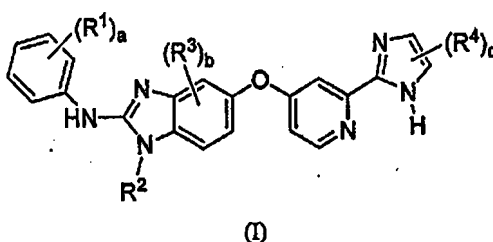
Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente superadas todas las objeciones respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio.

3- a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 y 14 no son concisas puesto que reclaman una gran cantidad de sustituyentes sobre la Fórmula (I).

El Examinador sugiere limitar la materia a una generalización razonable de lo ilustrado en el Capítulo Descriptivo, particularmente, sugiere limitar el método reivindicado a las Fórmula (IXa) y (IXb).

b- i) Atendiendo a las observaciones del Examinador, se han efectuado los cambios pertinentes, y limitado las reivindicaciones tal como se enumeraron en los puntos 1 y 2.b anteriores, de tal forma que la presente invención divulga un método para la síntesis de compuestos derivados del núcleo bencimidazol de Fórmula (I), y específicamente los compuestos de Fórmulas (IXa), (IXb) y (XI), útiles en el tratamiento de desórdenes mediados por quinasas.

Sin embargo, es importante aclarar que aún cuando las fórmulas Markush proveen múltiples sustituyentes que permiten al solicitante reclamar diferentes compuestos, la protección está dirigida hacia moléculas que comprenden el mismo núcleo y exhiben actividad biológica similar. La descripción estructural de compuestos químicos mediante las mencionadas fórmulas de tipo Markush es un método convencional en patentes para definir familias de moléculas que comprenden el mismo núcleo, que en este caso particular corresponde a 5-(2-(1H-imidazol sustituido-2-il) piridin-4-il-oxi) -1-alqui/haloalquil-N-fenil sustituido- 1H-benzo[d]imidazol-2-amina:



En este sentido, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre la práctica mundial en materia de patentes, donde por ejemplo, las Cámaras de Apelaciones de la EPO¹ han determinado históricamente que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan

¹ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.²

No puede además, olvidarse que las reivindicaciones deben interpretarse según la información contenida en el Capítulo Descriptivo de la solicitud^{3,4}; es más, el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud⁵. En este sentido, el Capítulo Descriptivo y el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contienen definiciones completas que ilustran el alcance de los términos incluidos en las reivindicaciones, que el Examinador debe tener en cuenta al momento de evaluar el alcance de la presente invención. De la misma forma, resulta inapropiado solicitar una limitación de la materia reivindicada al método para sintetizar exclusivamente los compuestos de Fórmula (IXa) y (IXa), puesto que dichos compuestos específicos hacen parte de un concepto inventivo más amplio, el cual se encuentra debidamente soportado e ilustrado en los Ejemplos 1a y 2 a 16, en los que se enseña cómo preparar otros compuestos de fórmula estructural diferente.

Ahora bien, considerando que las moléculas reclamadas se encuentran correctamente caracterizadas mediante la definición de un núcleo estructural común que atribuye la actividad biológica común, y que las modalidades reivindicadas están basadas en el derecho del inventor a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, resulta evidente que la definición de la presente invención mediante las fórmulas Markush utilizadas es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo de la presente solicitud.

4. a- El Examinador argumenta que la patente US2004122237 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

i) El Examinador señala que D1 divulga compuestos de Fórmula II, útiles como inhibidores de la quinasa Raf en el tratamiento de cáncer, y métodos para su preparación.

El Examinador presenta una tabla en la que se comparan las características esenciales del método reclamado en la Reivindicación 1 de la presente invención, frente a D1, mediante la cual

² Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

³ Decisión 486, de la comisión de la Comunidad Andina, Artículo 51.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.2. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

concluye que la diferencia entre la presente invención y D1 es que la formación del bencimidazol (etapas e y f) se realiza después de la formación del sustituyente imidazolilo (etapa c). El Examinador también encuentra diferencias en el significado del sustituyente Z.

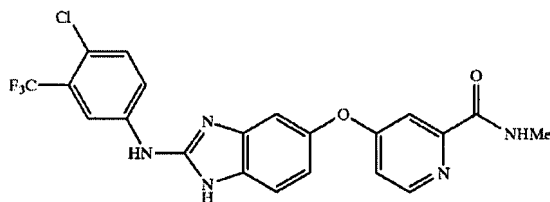
Sin embargo, el Examinador argumenta que dichas diferencias sólo constituyen una ruta alternativa para sintetizar compuestos ya conocidos en el arte previo, lo cual no puede considerarse un efecto sorprendente o inesperado al estar basados en métodos familiares para la persona medianamente versada en la materia.

El Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia habría llegado de manera obvia al método de la Reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas de D1.

ii) El Examinador señala que la Reivindicación 14 tan sólo consiste en un método para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), que consiste en la reacción con un ácido. El Examinador concluye que la simple utilización de ácidos en la formación de sales no constituye nivel inventivo alguno.

b- i) Respecto al arte previo citado por el Examinador, es importante señalar que el método sintético de D1, tal y como se divulga en su página 11, comprende los siguientes pasos:

- A- acoplar un 4-amino-3-nitrofenol con un 4-cloro-N-metilpiridin-2-carboxamida, con el fin de producir un biaril-éter;
- B- reducir el -NO₂ a NH₂;
- C- hacer reaccionar el biaril-éter-carboxamida con un fenil-tiocianato; y
- D- ciclar usando un agente desulfurizante, con el fin de formar derivados de benzoimidazol-oxi-piridin-carboxamidas.



Compuesto obtenido en el primer esquema de la página 11 de D1

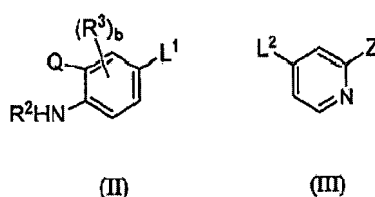
Ahora bien, contrario al análisis del Examinador y a D1, la presente invención reclama un método para la producción de 5-(2-(1H-imidazol sustituido-2-il) piridin-4-il-oxi) -1-alqui/haloalquil-N-fenil sustituido- 1H-benzo[d]imidazol-2-amina, es decir, derivados de benzo[d]imidazol que en posición 5, mediante un puente oxo (-O-), se encuentran sustituidos por

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

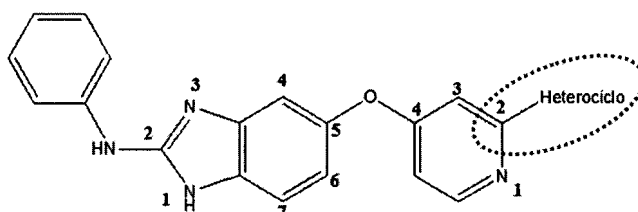
un grupo piridina, que a su vez se encuentra sustituido por un grupo 1H-imidazol en posición 2 (benzoimidazol-oxi-piridin-1H-imidazol). Así, esta invención no se relaciona con compuestos que en posición 5 del benzo[d]imidazol tengan un puente oxo (-O-) sustituido por un grupo piridina, a su vez sustituido por un grupo carboxamida (conocido como picolinamida), como lo enseña D1.

De otra parte, el método de la presente invención comienza por el acoplamiento de los compuestos de Fórmula II y III:



en donde, Z no corresponde a un grupo carboxamida (C(=O)-NH₂).

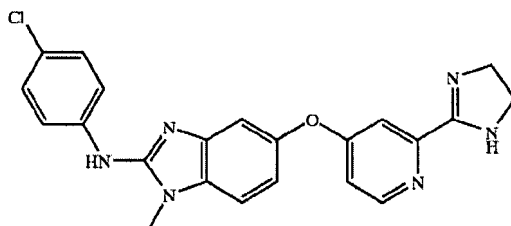
El Examinador simplemente desglosa los elementos de la presente invención separadamente y luego buscar referencias aisladas correspondientes en el arte previo, como si de armar un rompecabezas o una colcha de retazos, se tratara. Sin embargo, desestima las enseñanzas que aportan los 1401 Ejemplos ilustrados en D1, en conjunto. De esos 1401 Ejemplos, sólo unos pocos compuestos enseñan N-fenil-5-(piridin-4-iloxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-aminas, sustituidas directamente por grupos heterociclos en posición 2 del grupo piridina:



Sólo aproximadamente 34 Ejemplos de 1401 (2.42% de las enseñanzas de D1) ilustran un grupo heterocíclico en dicha posición. Es más, sólo un ejemplo de los 1401 ejemplos totales de D1 (0.071% de las enseñanzas de D1) ilustra un grupo imidazol unido directamente a la posición 2 del anillo piridina, el cual, por lo demás, no corresponde a un grupo 1H-imidazol, sino que se encuentra saturado en los carbonos 4 y 5 (4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il). Específicamente, el Ejemplo 450, paso 5, página 114 de D1 muestra la síntesis de (4-cloro-fenil)-{5-[2-(4,5-dihidro-1H-imidazo-2-il)-piridin-4-iloxi-1-metil-1H.benzoimidazol-2-il)-amina:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



De nuevo, sólo un ejemplo en D1 enseña un grupo imidazolilo en posición 2 del anillo piridina, el cual es diferente al utilizado en los métodos de síntesis aquí reivindicados. Sin embargo, contrario a la presente invención, la síntesis de dicho ejemplo (Ejemplo 450) enseña en el primer paso la reacción entre 4-cloro-cianopiridina y un derivado carboxamida, para luego en el último paso, convertir el grupo ciano del compuesto 4-[2-(4-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo, por reacción con H_2SO_4 y etilendiamina, en un grupo 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il.

En la presente invención, el grupo 1H-imidazol en posición 2 del grupo piridina se forma en los pasos b) y c), mientras que en el ejemplo más cercano de D1, un grupo similar (4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) se forma en el último paso, al finalizar la síntesis.

El Examinador aparentemente pasa por alto estas enseñanzas y diferencias, que incluso son mencionadas en la opinión escrita adjunta al Informe de Búsqueda Internacional, donde de forma clara se establece que la presente invención reviste novedad y nivel inventivo, y el documento D1 se cataloga bajo categoría “A”.

Para el Examinador resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia, a la luz de la materia divulgada en D1, habría podido desarrollar rutas de síntesis alternas de manera obvia y sin mérito inventivo alguno, pero olvida mencionar que más de 1366 Ejemplos de D1 ilustran compuestos estructuralmente diferentes a los aquí reivindicados, que en lugar de presentar un grupo heterocíclico sustituyendo la posición 2 del grupo piridina, presentan simplemente un grupo carboxamida.

Adicionalmente, el Examinador pasa por alto el ejemplo de D1 más cercano a la presente invención (Ejemplo 450), que ilustra de forma clara un método sintético completamente diferente al aquí reivindicado.

Teniendo en cuenta los anteriores elementos técnicos, es claro que las enseñanzas de D1 alejan a la persona medianamente versada en la materia de la ruta sintética aquí reivindicada, y la misma no es ni obvia, ni simple. Es decir, una persona medianamente versada en la materia a la luz de

lo enseñado en D1, habría desarrollado derivados de benzo[d]imidazol, que en posición 2 del anillo piridina unido al núcleo sostuvieran un grupo carboxamida, y no un grupo 1H-imidazol, como en la presente invención. A lo sumo, el técnico medio, si decidiera seguir la enseñanza de tan solo un ejemplo, habría formado dicho grupo heterocíclico, particularmente 4,5-dihidro-1H-imidazol, en el último paso de la ruta sintética, y no como segundo o tercer paso, tal y como aquí se reivindica.

ii) Adicionalmente, es importante resaltar que como se enseña en el documento de prioridad US60/774,684, los compuestos realizados mediante el método aquí reivindicado presentan una alta e inesperada actividad contra la quinasa Raf. Particularmente un compuesto presenta un IC₅₀ de 0.0053μM contra B-Raf mutante, 0.068μM contra B-Raf y 0.004μM contra c-Raf (página 52 de la solicitud provisional US60/774,684). Por el contrario, D1 sólo menciona de manera general que los compuestos allí divulgados presentan una actividad inhibitoria de la quinasa Raf de menos de 5μM, pero no ilustra o enseña particularmente cuáles compuestos la producen, qué compuestos presentan una gran actividad, y mucho menos, cómo modificar los compuestos para obtener mejoras importantes en la actividad.

Es claro que la conclusión a la que llega el Examinador es anticipada, lo cual corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁶ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, y teniendo en cuenta las diferencias estructurales de los compuestos obtenidos en D1, el método de síntesis novedoso de la presente invención, y las enseñanzas reales de D1, es claro que una persona medianamente versada en la materia a la luz de D1 se habría alejado de la metodología aquí reivindicada, así como no habría sido evidente u obvio la eliminación del grupo

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

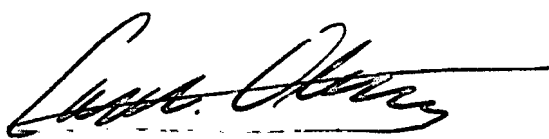
carboxamida en posición 2 del anillo pirimidina, y la introducción en su lugar de un grupo imidazol, ya significaría ir en contra de la enseñanza de más de 1366 ejemplos para seguir la de uno solo, que sin embargo, conduciría a compuestos diferentes, mediante una metodología de síntesis también diferente. Menos aún, el técnico medio habría podido prever que los compuestos obtenidos mediante el método aquí reivindicado, presentarían un mejor perfil de inhibición de la quinasa Raf, lo cual a todas luces refleja el nivel inventivo de la presente invención.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Australia (AU2006284666), China (ZL200680031826.8), Europa (EP1924577), México (MX283824), Nueva Zelandia (NZ565451), Rusia (RU2425042) y Singapur (SG140367).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

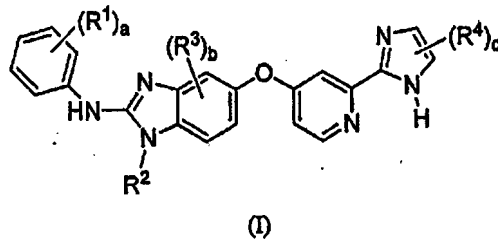
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})-sulfanilo, (alquilo C_{1-6})-sulfonilo, cicloalquilo, piperazinilo, piperidinilo, fenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} o halo-(alquilo C_{1-6});

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo C_{1-6} , y alcoxilo C_{1-6} ;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , halógeno, piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, carboxilo, (alcoxilo C_{1-6})-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo C_{1-6} -amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, piperazinil, piperidinil, fenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , halogeno-(alquilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} , y halogeno-(alcoxilo C_{1-6});

a es 1, 2, 3, 4, o 5;

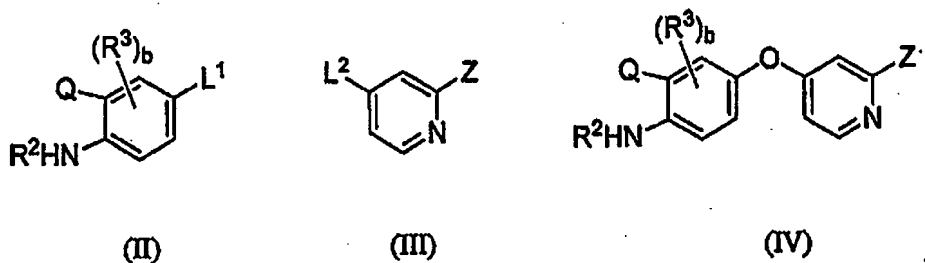
b es 0, 1, 2, o 3;

c es 1 o 2;

halógeno es flúor o cloro;

comprendiendo el método:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (III) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (IV):

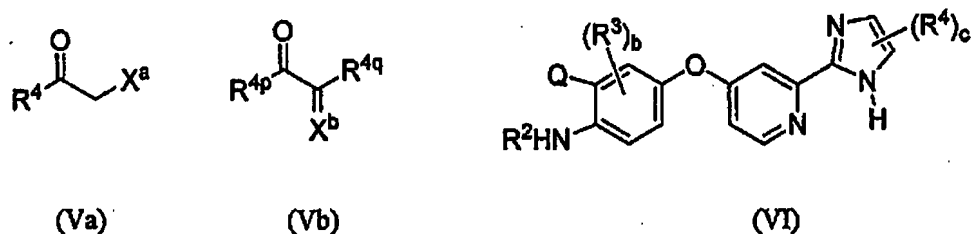


en donde:

Q es NH_2 o NO_2 ; uno de L^1 o L^2 es halógeno, y el otro de L^1 o L^2 es OH o un anión del mismo; Z es ciano, COOR^5 , CH_2OR^5 , CHO, o imidazol-2-ilo sustituido con uno o dos grupos R^4 , y en donde R^5 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(b) cuando en el compuesto de la Fórmula (IV) Z es ciano, COOR^5 o CH_2OR^5 , convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la Fórmula (IV), en donde Z es CHO;

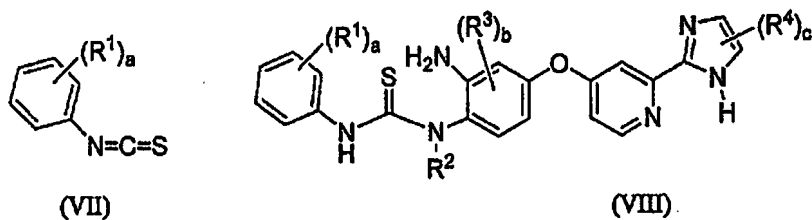
(c) cuando en el compuesto de la Fórmula (IV) Z es ciano, convertir la funcionalidad de ciano hasta una funcionalidad de amidino, y hacer reaccionar esta funcionalidad de amidino con un compuesto de la Fórmula (Va) bajo condiciones de formación de anillo de imidazol; o cuando en el compuesto de la Fórmula (IV) Z es CHO, hacer reaccionar el compuesto mencionado con un compuesto de la Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VI):



en donde X^a en la Fórmula (Va) es un grupo saliente, y R^{4p} y R^{4q} en la Fórmula (Vb) son independientemente H o R^4 , en el entendido de que cuando menos uno de R^{4p} y R^{4q} es R^4 , y X^b es $=\text{O}$ o $=\text{NHOH}$, y en el entendido de que c es 1 cuando se prepara un compuesto de la Fórmula (VI) a partir de un compuesto de la Fórmula (Va);

(d) cuando en el compuesto de la Fórmula (VI) Q es NO_2 , convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la Fórmula (VI) en donde Q es NH_2 ;

(e) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI) en donde Q es NH_2 con un compuesto de la Fórmula (VII), para proporcionar un compuesto de la Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo:



(f) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, seleccionado entre el grupo que comprende FeCl_3 , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, haluro de alquilo y POCl_3 , para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I);

(g) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

2. El método de la Reivindicación 1, en donde la parte (a) se lleva a cabo con una base inorgánica en un solvente polar, en donde la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en NaOH , KOH , CaCO_3 , KF , Al_2O_3 y K_2CO_3 , y en donde el solvente polar se selecciona entre el grupo que comprende acetonitrilo, dimetilsulfóxido y dimetilformamida

3. El método de la Reivindicación 2, en donde la base inorgánica se selecciona a partir del grupo que consiste en NaOH , KOH , CaCO_3 , y K_2CO_3 .

4. El método de la Reivindicación 2, en donde el solvente polar se selecciona a partir del grupo que consiste en dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

5. El método de la Reivindicación 1, en donde la parte (b) comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV) cuando Z es COOR^5 , con un agente reductor el cual es hidruro de di-isobutil-aluminio.

6. El método de la Reivindicación 5, en donde R^5 es butilo terciario.

7. El método de la Reivindicación 1, en donde la parte (c) se lleva a cabo con NH_4OH en una mezcla de etil acetato y etanol.

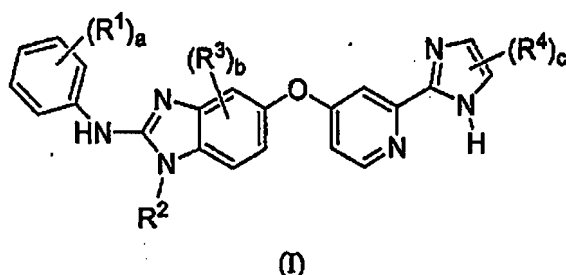
8. El método de la Reivindicación 1, en donde la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI) cuando Q es NO_2 con un ditionita de sodio.

19

9. El método de la Reivindicación 1, en donde la parte (e) se lleva a cabo en acetonitrilo.

10. El método de la Reivindicación 1, en donde el agente desulfurizante de la parte (f) se selecciona a partir del grupo que consiste en FeCl_3 , yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio, y POCl_3 .

11. Un método para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero del mismo:



en donde:

cada R^1 se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})-sulfanilo, (alquilo C_{1-6})-sulfonilo, cicloalquilo, piperazinilo, piperidinilo, fenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} o halo-(alquilo C_{1-6});

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo C_{1-6} , y alcoxilo C_{1-6} ;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , halógeno, piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, carboxilo, (alcoxilo C_{1-6})-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo C_{1-6} -amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, piperazinilo, piperidinilo, fenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} , y halógeno-(alcoxilo C_{1-6});

a es 1, 2, 3, 4, o 5;

b es 0, 1, 2, o 3;

c es 1 o 2;

halógeno es flúor o cloro;

comprendiendo el método:

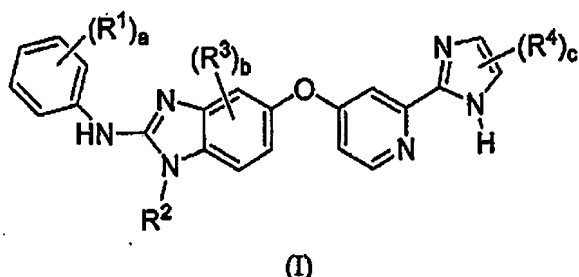
(a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero del mismo

15

con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

(b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada R¹ se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)-sulfanilo, (alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, cicloalquilo, piperazinilo, piperidinilo, fenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

R² es alquilo C₁₋₆ o halo-(alquilo C₁₋₆);

cada R³ se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo C₁₋₆, y alcoxilo C₁₋₆;

cada R⁴ se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halógeno, piperazinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, carboxilo, (alcoxilo C₁₋₆)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo C₁₋₆-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, piperazinilo, piperidinilo, fenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y diazapinilo;

en donde R¹, R², R³, y R⁴ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-(alquilo C₁₋₆), alcoxilo C₁₋₆, y halógeno-(alcoxilo C₁₋₆);

a es 1, 2, 3, 4, o 5;

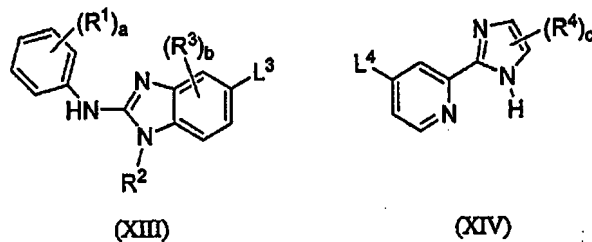
b es 0, 1, 2, o 3;

c es 1 o 2;

halógeno es flúor o cloro;

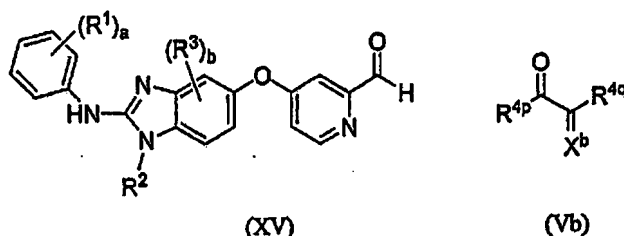
comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIII) con un compuesto de la Fórmula (XIV) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I):



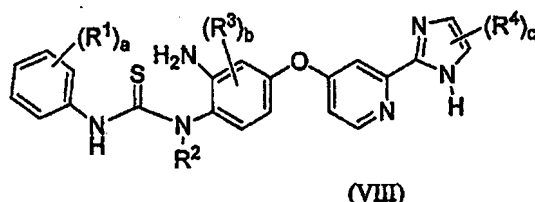
en donde uno de L^3 o L^4 es halógeno, y el otro de L^3 o L^4 es OH o un anión del mismo; o

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XV) con un compuesto de la Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I):



en donde R^{4p} y R^{4q} son independientemente H o R^4 , en el entendido de que cuando menos uno de R^{4p} y R^{4q} es R^4 ; y X^b es =O o =NHOH; o

hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante seleccionado entre el grupo que comprende $FeCl_3$, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, haluro de alquilo y $POCl_3$, para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I):



13. El método de la Reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-il-oxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-il-oxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina;

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;

(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-il)-metanol;

2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo;

(3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina;

(3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

[4-fluoro-3-(tetrahidro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina;

(2-fluoro-5-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo;

(2-cloro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(5-terbutil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

metil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico;

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;

(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(2,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(3,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(2-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona;

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico;

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina;

{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina;

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona;

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina;

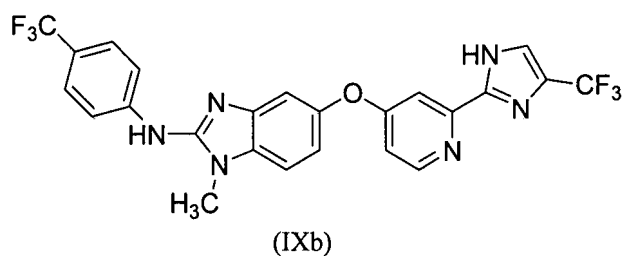
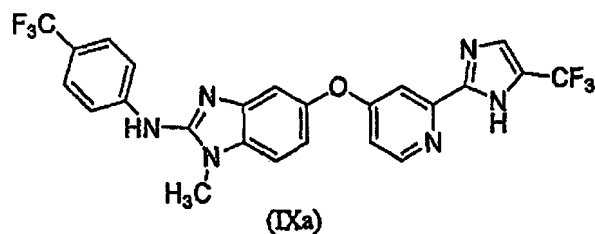
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico;

2-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-5-trifluoro-metil-fenol; y

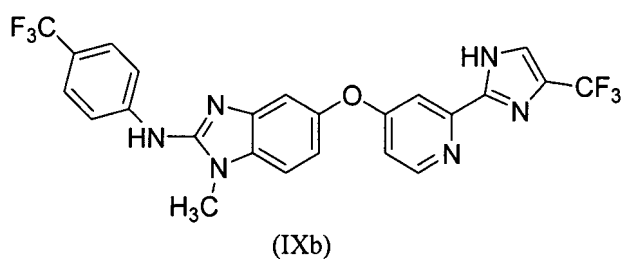
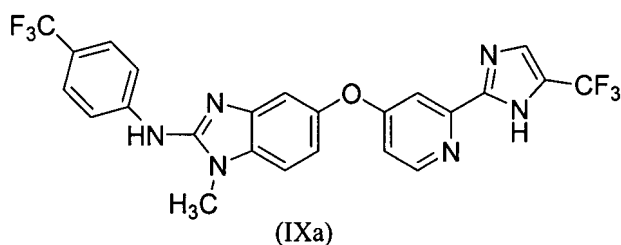
3-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-6-trifluoro-metil-fenol;

o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Un método de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 11 o 12, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IXa) o su tautómero (IXb):

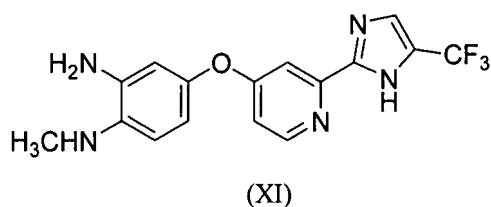


15. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (IXa) o su tautómero (IXb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

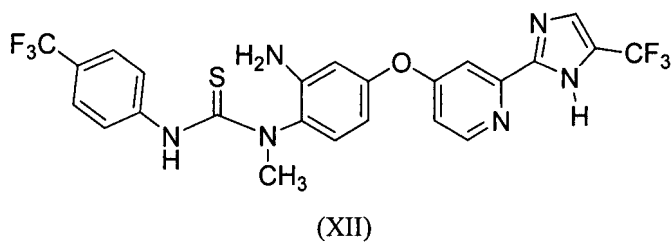


que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo,

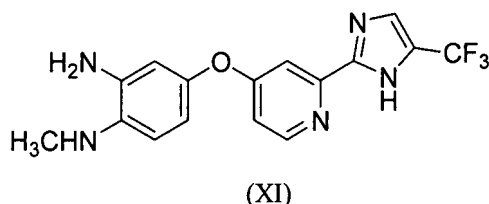


con 4-trifluorometilfenilisocianato, para proporcionar un compuesto de Fórmula XII o un tautómero del mismo



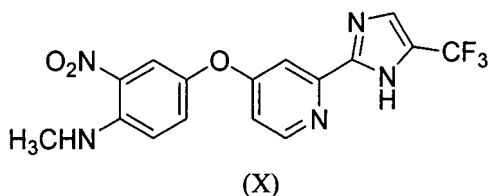
- b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante seleccionado entre el grupo que comprende FeCl_3 , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, haluro de alquilo y POCl_3 , para proporcionar un compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb);
- c) hacer reaccionar opcionalmente un compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb) con un ácido para proporcionar la primera sal farmacéuticamente aceptable;
- d) convertir opcionalmente la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb) a una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

16. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (XI):



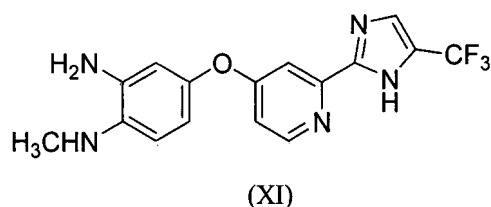
el método comprende:

- a) hacer reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con el éster tert-butilo del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico para proporcionar el éster tert-butilo del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico;
- b) convertir el éster tert-butilo del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico a 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído;
- c) hacer reaccionar el 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído con 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal, para proporcionar un compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo:



- d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo con ditionita de sodio para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

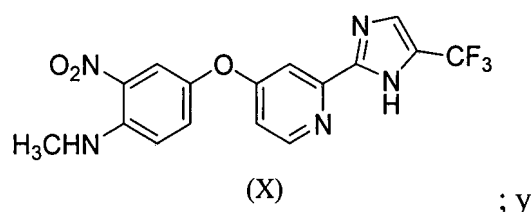
17. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (XI):



que comprende:

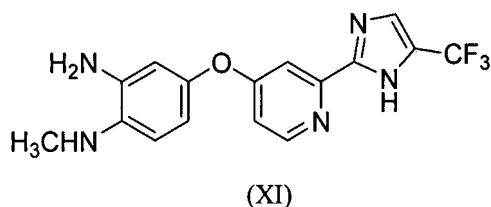
a) hacer reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con 4-cloropiridin-2-carbonitrilo, para proporcionar 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;

b) convertir la función ciano del 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbonitrilo a una función amidino, y hacer reaccionar dicha función amidino con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona para condiciones para formar un anillo imidazol, para proporcionar un compuesto de Fórmula (X), o un tautómero del mismo:

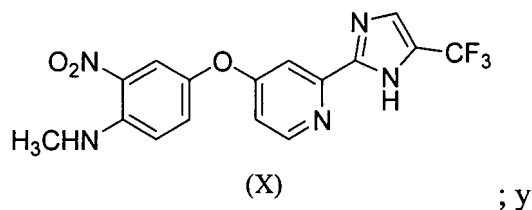


c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo, con ditionita de sodio para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

18. Un método para preparar el compuesto de Fórmula (XI):



a) hacer reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con 4-cloro-2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)piridina para proporcionar un compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo



b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo con ditionita de sodio para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.
