



2F



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-77501

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y
HETEROARENOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/65 y A61K 31/166

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROHCE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 26 JUL. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077501-00000-0000

Fecha: 2008-07-25 16:42:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; LUEBBERS, Thomas; MATTEI,
Patrizio; MAUGEAIS, Cyrille; MUELLER, Werner y PFLIEGER, Philippe.

Dirección: Martinsgasse 8, CH-4051 Basel; Albert-Richter-Strasse 2, D-79540
Loerrach; Talweg 10a, 79540 Loerrach; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen; 16, rue
des Carrieres, F-68100 Mulhouse; Im Augarten 10, CH-4147 Aesch y 1 rue du
Vignoble, F-68130 Schwoben.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/050811

Fecha: 29/01/07

Publicación Internacional No. WO 2007/090748 A1

Fecha: 16/08/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 233/65 y A61K 31/166

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

07/02/06

(31) Número de Solicitud

06101370.2

⑨

Comprobante de Pago No. 08-57.496

Fecha: 18 de Julio de 2008

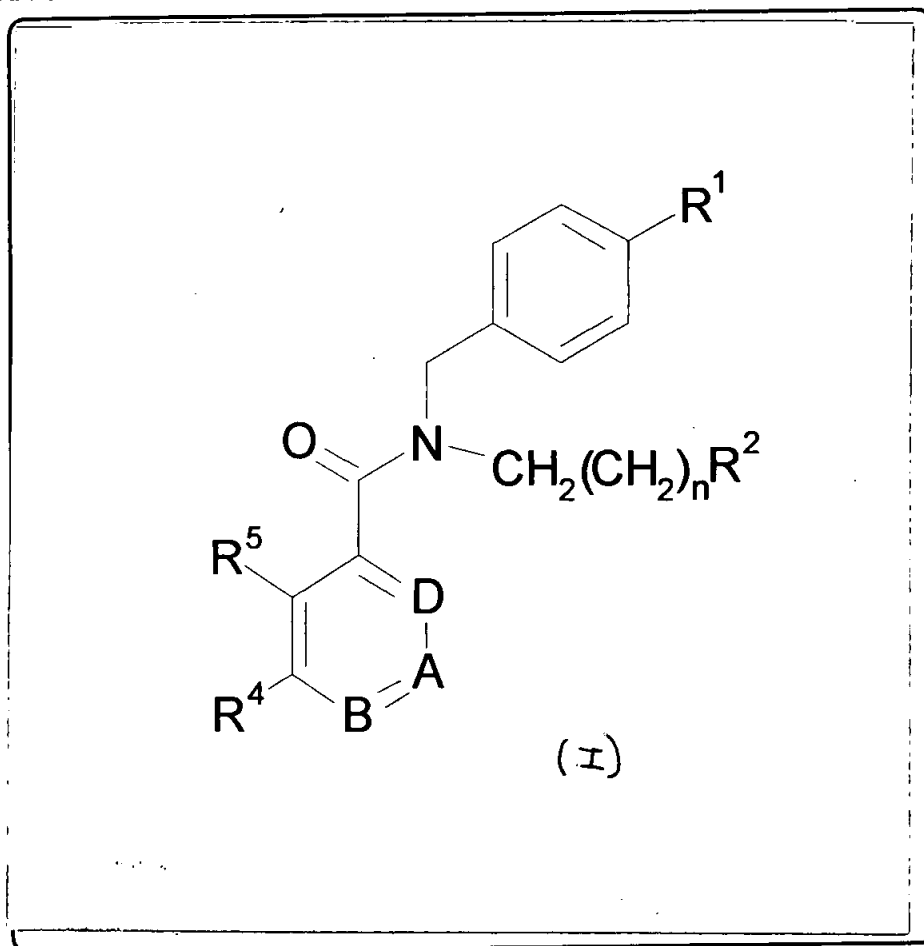
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077501- -00000-0000

Fecha: 2008-07-25 16:42:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57,496
FECHA : JULIO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LEONARDO Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859832	18/07/2008	6,734,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAÚRTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

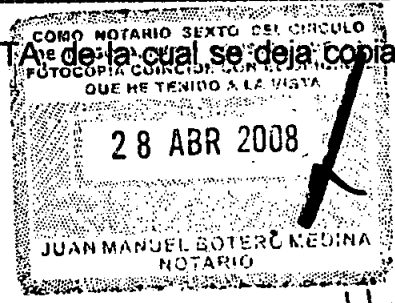
- 1. País: Suiza
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
- 3. Actuando en calidad de notario público
- 4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

- 5. en Basel (Basilea)
- 6. el 18 de agosto 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No 8835/13376
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de la ciudad de Basel (Basilea)
- Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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

Dado y firmado

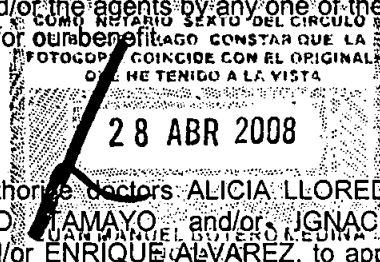
The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.



Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y ambos ciudadanos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar

17.08.2004

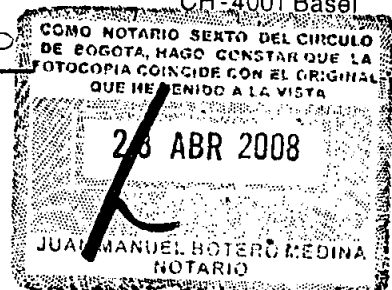
2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot.

No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. P. Kuster

3. in his/her function as Att. Moller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Date)

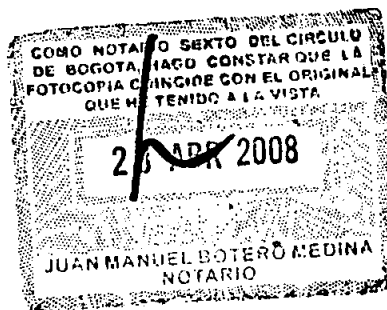
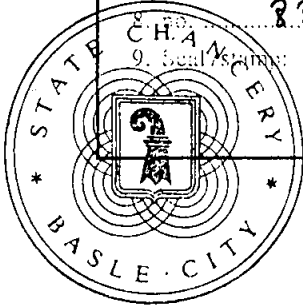
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835/10 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2007/050811

ARTE FINAL (1)

7

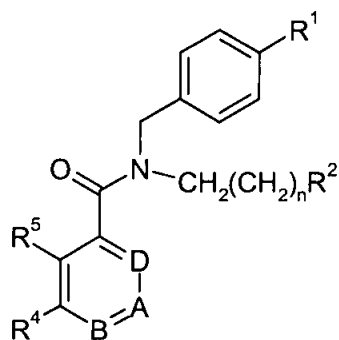
(21) N° de solicitud: 08 - 77501					(51) Int Cl: C07C 233/65 y A61K 31/166	
(22) Fecha de solicitud: 25-07-08					(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		06101370.2		07-02-06		EP
					(72) Inventor(es) CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; LUEBBERS, Thomas; MATTEI, Patrizio; MAUGEAIS, Cyrille; MUELLER, Werner y PFLIEGER, Philippe.	
					(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-09-08					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 16/08/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 29/01/07					N° publicación: WO 2007/090748 A1	
No. de solicitud PCT/EP2007/050811						
(54) Titulo: "DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS"						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I

(I)

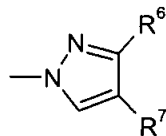


en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

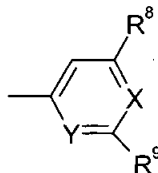
R² es hidrógeno o un grupo

(a)



o

(b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al

menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al

menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al

menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-07-08

(51) Clasificación Internacional : C07C 233/65 y A61K 31/166

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; LUEBBERS, Thomas; MATTEI, Patrizio; MAUGEAIS, Cyrille; MUELLER, Werner y PFLIEGER, Philippe.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
06101370.2

(32) **Fecha**
07-02-06

(33) **País**
EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-09-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16-08-07

Fecha de presentación de la solicitud: 29-01-07

N° publicación: WO 2007/090748 A1

No. de solicitud **PCT/EP2007/050811**

(54) Título: "DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS".



Industria y Comercio

Superintendencia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-07-08

) Clasificación Internacional : C07C 233/65 y A61K 31/166

) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

) Inventor(es) CONTE, Aurelia; KUEHNE, Holger; LUEBBERS, Thomas; MATTEI, Patrizio; UGEAIS, Cyrille; MUELLER, Werner y PFLIEGER, Philippe.

) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	06101370.2	07-02-06	EP

) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-08

) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

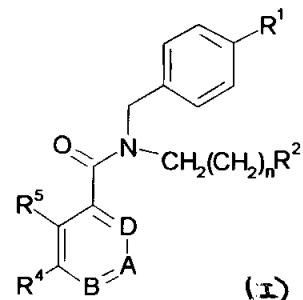
Fecha de presentación de la solicitud: 29-01-07

No. De solicitud **PCT/EP2007/050811**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 16-08-07

No. Publicación : **WO 2007/090748 A1**



Título: "DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS"

Resumen:

Indicación número 1:

CONTINUA AL RESPALDO ...

en el que $-B=A-$ y $-A=D-$ no son $-N=N-$;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^{10} es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;

R^{11} es hidrógeno o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

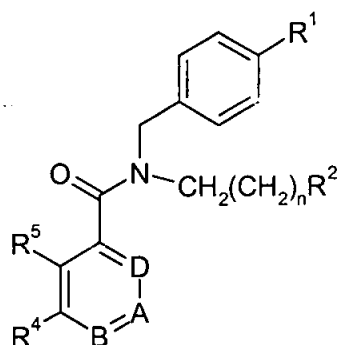
y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de fórmula I

(I)



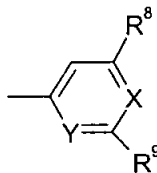
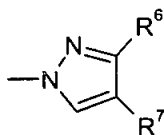
en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o (b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/050811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/65 C07C233/66 C07C233/73 C07D213/40 C07D213/61
C07D213/81 C07D213/82 C07D231/16 C07D239/28 C07F7/08
A61K31/166 A61K31/455 A61K31/4402 A61K31/4409 A61K31/506

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)

C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/100298 A (MERCK & CO INC [US]; ALI AMJAD [US]; BOHN JOANN [US]; DENG QIAOLIN [US]) 27 October 2005 (2005-10-27) claim 1 abstract	1,9,10, 12-16
A	BRUCKNER D ET AL: "Dibenzodioxocinones-A new class of CETP inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 15, 1 August 2005 (2005-08-01), pages 3611-3614, XP004969906 ISSN: 0960-894X figures 1,2 abstract	1,9,10, 12-16



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
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2007

Date of mailing of the international search report

24/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/050811

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/013048 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; CONTE-MAYWEG AURELIA [DE]; KUEHNE HOLGER [DE];) 9 February 2006 (2006-02-09) claim 1 abstract -----	1, 9, 10, 12-16

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/050811

Box 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:
Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/050811

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005100298	A	27-10-2005	AU 2005233160 A1	27-10-2005
			CA 2562082 A1	27-10-2005
			EP 1737811 A1	03-01-2007
WO 2006013048	A	09-02-2006	AR 050281 A1	11-10-2006
			AU 2005268893 A1	09-02-2006
			US 2006030613 A1	09-02-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/090748 A1

(51) International Patent Classification:

→ C07C 233/65 (2006.01) C07D 239/28 (2006.01)
C07C 233/66 (2006.01) C07F 7/08 (2006.01)
C07C 233/73 (2006.01) → A61K 31/166 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)

F-68100 Mulhouse (FR). MUELLER, Werner [CH/CH];
Im Augarten 10, CH-4147 Aesch (CH). PFLIEGER,
Philippe [FR/FR]; 1, rue du Vignoble, F-68130 Schwoben
(FR).

(74) Agent: HEIROTH, Ulrike; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/050811

(22) International Filing Date: 29 January 2007 (29.01.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06101370.2 7 February 2006 (07.02.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CONTE, Au-
relia [GB/CH]; Martinsgasse 8, CH-4051 Basel (CH).
KUEHNE, Holger [DE/DE]; Ritterstrasse 85, 79639
Grenzach-Wyhlen (DE). LUEBBERS, Thomas [DE/DE];
Talweg 10a, 79540 Loerrach (DE). MATTEI, Patrizio
[CH/CH]; Doernliweg 33, CH-4125 Riehen (CH).
MAUGEAIS, Cyrille [FR/FR]; 16, rue des Carrières,

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

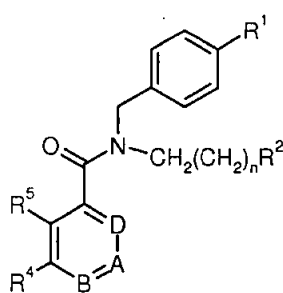
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: BENZAMIDE AND HETEROARENE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein R¹, R², R⁴, R⁵, A, B, D and n
are as defined, and pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for their
preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions com-
prising them.

WO 2007/090748 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 23599	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2007/050811	International filing date (day/month/year) 29.01.2007	Priority date (day/month/year) 07.02.2006	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C233/65			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-08-13		Date of completion of this report 03.01.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Fitz, Wolfgang Telephone No. +31 70 340-0	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/050811

Box No. I Basis of the report

I. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-67 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/050811

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 14,16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 16 in part

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/050811

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13,15,16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

D1: WO 2005/100298 A

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1.) Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

2.) In claim 16, the term "substantially as described herein before" is not in compliance with the clarity requirement of Article 6 PCT. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24). The extent of the search was consequently limited to the compounds, processes, methods and uses as defined in claims 1-15.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.) The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows CETP inhibitors for pharmaceutical use for e.g. treating atherosclerosis.

Compounds I of present claim 1 mainly differ from the compounds of D1 in that they have a benzamide moiety or a heteroarene moiety.

Accordingly, the subject-matter of claim 1, claims 9,10,12-15 and claim 16 (in as far as searched, cf. paragraph 2 above), as well as of dependent claims 2-8 and 11 is considered as new (Article 33(2) PCT).

2.) The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further CETP inhibitors for pharmaceutical use.

As proposed by present claim 1, the problem is solved by compounds I.

Compounds I, having a benzamide moiety or a heteroarene moiety, are structurally rather

remote from the compounds of D1.

D1 alone or together with another document would neither direct the skilled person towards present compounds 1 nor would suggest to the skilled person that such compounds would have CETP inhibitory activity.

On page 62, lines 3-7 it is shown that present compounds solve the problem indeed. Accordingly, the subject-matter of claims 1-15 and of claim 16 (in as far as searched) is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

3.) For the assessment of the present claim 14 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

WO 2006/013048 A, published on 9 February 2006 after the priority date pertaining the present application, cited as PA on the search report

Re Item VIII

Certain observations on the international application

4.) The term "substantially as described herein before" blurs the scope of claim 16, Article 6 PCT.

Moreover, this term is not in compliance with the requirement of Rule 6.2(a) PCT.

5.) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

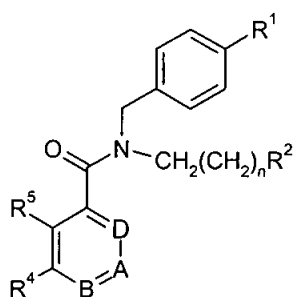
DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula I

5

(I)



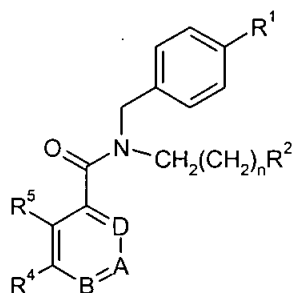
en los que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A, B, D y n son como se han
definido, y las sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos, los procesos para su obtención, su utilización con
fármacos y las composiciones farmacéuticas que los compren-

10 den.

DERIVADOS DE LAS BENZAMIDAS Y HETEROARENOS

La presente invención está relacionada con nuevos derivados de las benzamidas y los heteroarenos carboxamida, los procesos para su preparación, su utilización como medicamentos y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Más particularmente, la presente invención proporciona en un primer aspecto un compuesto de fórmula I



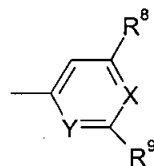
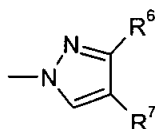
(I)

en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a) o (b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o

haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

5 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el
10 que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

15 en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en
20 el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando
al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

25 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

Y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de alquilo C_1-C_6 incluyen los radicales hidrocarbónico alifáticos saturados y monovalentes, de cadena recta o ramificada, de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilos isoméricos y hexilos isoméricos.

Ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de haloalquilo C_1-C_6 incluyen los grupos alquilo C_1-C_6 , como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 está sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etilo, pentafluoroetilo y clorodifluorometilo.

Ejemplos de haloalcoxi C_1-C_6 incluyen los grupos alcoxi de fórmula O-alquilo C_1-C_6 , en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorodifluorometoxi.

Ejemplos de cicloalquilo C_3-C_8 incluyen los grupos carbocíclicos saturados que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Ejemplos de halocicloalquilo C_3-C_8 incluyen el 1-

fluorociclobutilo.

Ejemplos de trialquilsililo C_1-C_6 incluyen el trimetilsililo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, lo que incluye las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio de iones, como las resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina,

lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de fórmula I son las sales de clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación puede efectuarse durante el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo, como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye los solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "Isómeros" son compuestos que poseen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia en que se unen sus átomos o en la distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 . En otra realización, la presente

invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R¹ es alquilo C₁-C₆. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R¹ es butilo. En aún otra realización, la presente invención
5 proporciona un compuesto de fórmula I en el que R¹ es terc-butilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona
10 un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (a). En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (a), en el que R⁶ y R⁷ son independientemente haloalquilo C₁-C₆ o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona
15 un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (a), en el que R⁶ es haloalquilo C₁-C₆ y R⁷ es halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (a), en el que R⁶ es CF₃ y R⁷ es Cl.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b). En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆,
25 halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalcoxi C₁-C₆. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b) en el que R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, CF₃, Cl, F, ciclopropilo u

OCF₃. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁸ es hidrógeno, CF₃, Cl, F, ciclopropilo u OCF₃. En otra realización, la presente invención proporciona
5 un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalcoxi C₁-C₆. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un
10 grupo (b), en el que R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, CH(CH₃)₂, CF₃, Br, Cl, F, ciclopropilo u OCF₃. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁸ es hidrógeno, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, CH(CH₃)₂,
15 CF₃, Br, Cl, F, ciclopropilo u OCF₃. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁹ es hidrógeno, Cl o F. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que R⁹ es hidrógeno o F.
20

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹². En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R²
25 es un grupo (b), en el que X es CR¹² en el que R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno o haloalcoxi C₁-C₆. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo

(b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que
5 R¹² es hidrógeno o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es hidrógeno, Cl o F. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R²
10 es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalcoxi C₁-C₆. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es
15 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de
20 fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que X es CR¹², en el que R¹² es hidrógeno, Cl, F o ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en
25 el que X es O o N, e I es CH.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R² es un grupo (b), en el que I es CH.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que I es N y X es CR^{12} .

En otra realización, la presente invención proporciona
5 un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es hidrógeno, o es haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 u OH, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno.
10 no. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto
15 de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es CF_3 o Cl, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es N, y B y D no son
20 N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} . En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno o
25 es halógeno, cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno o es F o Cl, cuando al menos dos

de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona
5 un compuesto de fórmula I en el que B es N y A no es N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es CR^3 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es CR^3 , en el que R^3 es hidrógeno.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^5 es hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno u OH. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el
15 que R^5 es hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^5 es hidrógeno o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un
20 compuesto de fórmula I en el que R^5 es hidrógeno o F.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno en el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno. En aún
25 otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^4 es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno, y al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención

proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^4 es CF_3 o Cl y al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^4 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno, y al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^4 es CH_2CH_3 , CF_3 o Cl, y al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno.

- 10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I en los que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1.

- 15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

- 20 R^2 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

- R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en
25 el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno;

A es CR^{10} o N;

B es CR^{11} o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

5 R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
10 halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

15 n es 1, 2 o 3;

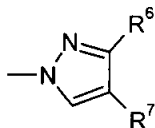
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

20 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es un grupo

(a)



25 en el que R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo

C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
5 C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el
que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

10 en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en
15 el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidróge-
no;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando
al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

20 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no
son hidrógeno;

Y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis-
25 mos.

En una realización, la presente invención proporciona
un compuesto de fórmula I en el que

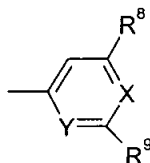
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-

35

C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es un grupo

(b)



5 en el que

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

10 Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

15 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

20 B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

25 R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-

C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
5 halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

Y
10 n es 1, 2 o 3;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

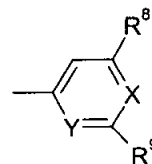
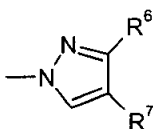
15 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



20 en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo
25 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o

- haloalcoxi C_1-C_6 ;
- X es CR^{12} o N;
- Y es CH o N;
- en el que X y Y no son N al mismo tiempo;
- 5 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;
- R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en
- 10 el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno;
- A es CR^{10} ;
- B es CR^{11} o N;
- 15 D es CR^3 o N;
- R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;
- R^{10} es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en
- 20 el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;
- R^{11} es hidrógeno o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;
- 25 en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;
- Y
- n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

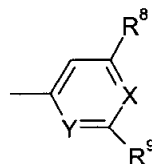
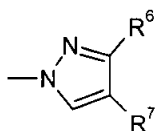
5 R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



10 en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

15 R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

20 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

25 R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en

el que al menos uno de entre R^3 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;

A es N;

B es CR^{11} ;

D es CR^3 ;

5 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^{11} es hidrógeno o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

10 en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis-

15 mos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

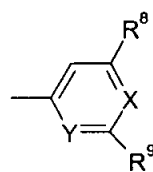
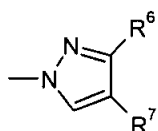
R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en el que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o

25 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o

haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

5 X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

10 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

15 A es CR¹⁰;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

20 R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
25 halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

Y

n es 1, 2 o 3;

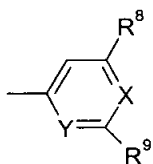
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² es un grupo

(b)



10 en el que

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹²;

Y es CH;

15 R¹² es hidrógeno o halógeno;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁴ es haloalquilo C₁-C₆ o halógeno;

A es CR¹⁰;

B es CR¹¹ o N;

20 D es CR³;

R³ es hidrógeno;

R¹⁰ es haloalquilo C₁-C₆ o halógeno;

R¹¹ es hidrógeno;

Y

25 n es 1, 2 o 3;

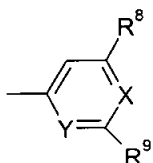
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

5 R^1 es alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es un grupo

(b)



en el que

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} ;

Y es CH;

R^{12} es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

15 R^4 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;

A es CR^{10} ;

B es CR^{11} o N;

D es CR^3 ;

R^3 es hidrógeno;

20 R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;

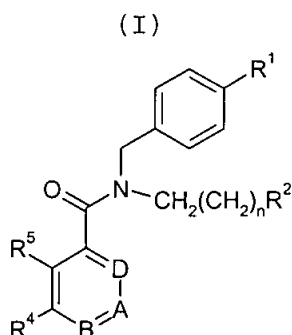
R^{11} es hidrógeno;

Y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además de los anteriores, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I



5 en el que

R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

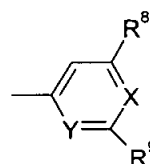
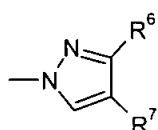
R^2 es hidrógeno o un grupo

10

(a)

o

(b)



en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

15

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

Y es CH o N;

20

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno;

10 A es CR^{10} o N;

 B es CR^{11} o N;

 D es CR^3 o N;

 en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R^{10} es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
15 C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;

R^{11} es hidrógeno o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , cuando
20 al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

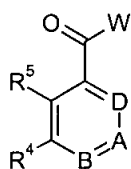
 en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

 y

 n es 1, 2 o 3;

25 y dicho proceso comprende la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula II

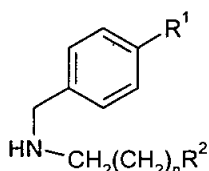
(II)



en el que R^4 , R^5 , A, B y D presenta los significados anteriores y W es hidroxilo, OLi, ONa, OK o halógeno, por ejemplo, Cl,

5 con un derivado de amina secundaria, un compuesto de fórmula III

(III)



en el que R^1 , R^2 y n presentan los significados anteriores.

10 Si se utilizan en este proceso los ácidos carboxílicos ($W = OH$) o sales de carboxilato ($W = OLi$, ONa , OK) de fórmula II, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento de péptidos estándar para activar el ácido antes de la reacción de acoplamiento. Normalmente, el derivado ácido II (R
15 $= OH$, OLi , ONa , OK) se mezcla con un reactivo de acoplamiento como el EDC o EDC·HCl, DCC, HBTU o TBTU en un disolvente inerte como la N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA) o diclorometano (DCM) junto con un derivado amina secundaria III apropiado. Opcionalmente, puede añadirse una
20 base (por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina) y/o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La mezcla de reacción se agita durante entre 1 y 24 h a una tem-

peratura de entre alrededor de -30°C y alrededor de 70°C (por ejemplo, a temperatura ambiente).

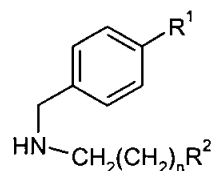
Alternativamente, para obtener compuestos de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar, utilizando protocolos estándar, 5 cloruros ácidos ($\text{W} = \text{Cl}$) con derivados amina secundaria **III**.

Los derivados ácidos de fórmula **II** están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en la sección de ejemplos.

10 Las aminas secundarias de la fórmula general **III** pueden sintetizarse mediante métodos estándar. Éstas pueden sintetizarse como se describe a continuación.

Los compuestos de fórmula **III**

(III)



15 en los que

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, halocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o trialquilsililo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

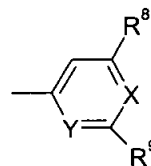
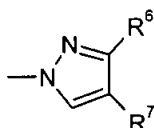
R^2 es hidrógeno o un grupo

20

(a)

o

(b)



en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo

C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

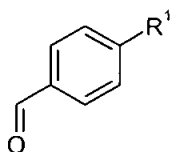
Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆; y n es 1, 2 o 3;

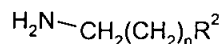
pueden prepararse mediante aminación reductiva de un derivado benzaldehído, un compuesto de fórmula IV

(IV)



en el que R¹ es como se ha definido anteriormente, con una amina, un compuesto de fórmula V

(V)

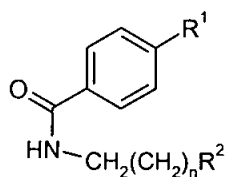


en el que R² y n son como se ha definido anteriormente.

Las aminas y aldehídos de partida necesarios están disponibles comercialmente o se sintetizan utilizando métodos estándar como por ejemplo, los descritos en la sección de ejemplos.

Las aminas secundarias **III** pueden sintetizarse de forma alternativa a partir de derivados amida, compuestos de fórmula **VII**

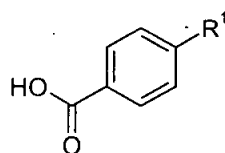
(VII)



en los que R^1 , R^2 y n son como se ha definido anteriormente.

Los derivados de amida, compuestos de fórmula VII,
5 pueden obtenerse mediante el acoplamiento de derivados de ácido benzoico, compuestos de fórmula VI,

(VI)



en los que R^1 es como se ha definido anteriormente,
con un compuesto de fórmula V.

10 Los ácidos benzoicos de partida necesarios están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse utilizando los métodos estándar como por ejemplo, los descritos en la sección de ejemplos.

Se utilizan las siguientes abreviaturas: TA: temperatura ambiente; THF: tetrahydrofurano; DMF: N,N-dimetilformamida; DCM: diclorometano

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud está basada en el AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computarizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC.
20

Aldehídos (Ácidos) (Compuestos de fórmula IV y VI):

Ejemplo S1-A: Obtención de 4-ciclopropil benzaldehído

do:

A una solución de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno [sintetizado de forma análoga al procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1976, 41, 2262-2266] (1,58 g, 8,04 mmol) en THF a -78°C se le añadió n-BuLi (5,08 ml, solución 1,6M en hexano, 8,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Entonces se añadió DMF (1,25 ml, 16,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó entonces lentamente hasta 0°C (durante 2h) y se agitó a 0°C durante 1h. La reacción se paró con solución ac. sat. de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante una cromatografía flash en columna (1:9 éter de dietilo/pentano) para proporcionar 4-ciclopropil benzaldehído (1,10 g, 94%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,94 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H).

Ejemplo S2-A: Obtención de 4-ciclobutil benzaldehído:

a) Preparación de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol:

A una solución de 1,4-dibromobenceno (1,00 g, 4,24 mmol) a -78°C en éter (20 ml) se le añadió n-BuLi (2,65 ml, solución 1,6 M en hexano, 4,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió entonces ciclobutanona (348 µl, 4,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla de reacción se

calentó lentamente (durante 2h) hasta 0°C y se agitó durante 1h adicional. Se añadió agua seguida de NH₄Cl sat., y la mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (1:4 éter/pentano) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (330 mg, 34%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,50 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

b) Preparación de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno:

A una solución de 1,37 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (6 mmol) en 15 ml de DCM, se le añadieron 1,15 ml de trietilsilano (7,2 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Entonces, se añadieron 1,15 ml de complejo de trifluoruro de boro éter de dietiloato, la mezcla de reacción se calentó hasta -40°C y se agitó durante 8 h. La reacción se paró entonces mediante la adición de KHCO₃ acuoso al 10% y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; ciclohexano) para proporcionar 0,84 g (66%) de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno como un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,85 (m, 1H), 1,92-2,18 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,49 (quint, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2H).

c) Preparación de 4-ciclobutil-benzaldehído:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al 4-ciclopropil benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 830 mg de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno (3,93 mmol), 2,7 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (4,32 mmol) y 605 μ l de DMF (7,86 mmol). El residuo aislado se purificó mediante cromatografía flash en columna (5:95 EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 422 mg de 4-ciclobutil-benzaldehído (67%) como un líquido incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,89 (m, 1H), 1,97-2,26 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 3,63 (quint, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo S3-A: Obtención de 4-(1-fluoro-ciclobutil)-benzaldehído:

a) Preparación de 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno:

A una solución de 5,66 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (24,92 mmol, descrito en el ejemplo S2-A) en 70 ml de DCM se le añadieron 4,23 g de trifluoruro de (dietilamino)azufre (95%, 24,92 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 35 min, después se añadió una solución sat. de NaHCO_3 - y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (100% pentano) para proporcionar 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno (3,66 g, 64%) como un líquido incoloro.

b) Preparación de 4-(1-fluoro-ciclobutil)-

benzaldehído:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al 4-ciclopropil benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 1,64 g de 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno (7,16 mmol), 4,92 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (7,87 mmol) y 1,1 ml de DMF (14,32 mmol). Se aisló 5 4-(1-fluoro-ciclobutil)-benzaldehído como producto bruto como un líquido amarillo claro (1,23 g, 96%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,84 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,49-2,81 (m, 5H), 10 7,63 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J=8$ Hz, 2H), 10,03 (s, 1H).

Ejemplo S4-A: Obtención de 4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído

Una solución de 3,5 g de 4-(heptafluoroisopropil)-tolueno (13,4 mmol) en 100 ml de tetraclorometano se calentó a reflujo. Después se añadieron 2,63 g de N-bromosuccinimida (14,8 mmol) y 326 mg de peróxido de dibenzoilo (1,34 mmol) en pequeñas porciones. Tras 5 h, la mezcla se enfrió hasta 0°C , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo restante se disolvió en 15 ml de etanol y se añadió a una suspensión que se preparó mediante la adición de 2-nitropropano (1,4 ml, 15,5 mmol) a una solución de 340 mg de sodio (14,8 mmol) en etanol. Esta mezcla se agitó durante 3 días. Después se filtró, el disolvente se eliminó y el residuo restante se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución 1N de hidróxido sódico, una solución 1N de HCl, una solución saturada de NaHCO_3 y con salmuera. La fase de EtOAc se secó entonces con sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo (gel de 25

sílice; c-hexano/EtOAc 10:1) proporcionó 1,1 g (30%) de 4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz: δ 7,82 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=8$ Hz, 2H), 10,11 (s, 1H).

5 **Ejemplo S5-A: Obtención de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico**

a) Preparación de 4-pentafluoroetil-benzonitrilo:

Una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (10,0 g, 43,7 mmol), pentafluoropropionato sódico (15,4 g, 82,9 mmol) y yoduro
10 de cobre (I) (16,6 g, 87,3 mmol), DMF (160 mL) y tolueno (60 mL) se calentó hasta 160°C durante 16 h, permitiendo que la mayor parte del tolueno se eliminase por destilación. Tras enfriarse, se añadió acetato de etilo (200 mL), la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y el
15 filtrado se repartió entre acetato de etilo/heptano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (5,05 g 52%). Aceite amarillo, MS (EI) 221,1 (M^+).

20 b) Preparación de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico

Una mezcla de 4-pentafluoroetil-benzonitrilo (2,98 g, 13,5 mmol), hidróxido potásico (3,03 g, 54,0 mmol) en agua (40 mL) y etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. Tras enfriarse, la solución se repartió entre una solución
25 ac. de ácido clorhídrico 1M y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , gradiente heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (2,76 g, 85%). Sólido

blanco, MS (ISP) 238,9 (M-H)⁺.

Ejemplo S6-A: Obtención de 4-trimetilsilanil-benzaldehído

Se disolvió 1-bromo-4-(trimetilsilil)benceno (1,15 g, 5 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota bajo argón una solución de n-butil litio 1,6 M en hexano (3,13 ml, 5 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La solución incolora clara se agitó a -78°C durante 15 min. y se añadió DMF (1,156 ml, 15 mmol) rápidamente. La temperatura de reacción aumentó hasta -68°C. La reacción se agitó durante 15 min. adicionales a -78°C, se paró con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para dejar el producto como un aceite incoloro (920 mg, 100%). El producto fue lo suficientemente puro para utilizarlo directamente en el siguiente paso. MS (ISP) 179,2 (M+H⁺). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,02 (s, 1H) 7,84 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 0,31 (s, 9H).

Ejemplo S7-A: Obtención de 4-(1,1-dimetilpropil)-benzalaldehído

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S1-A utilizando 1-bromo-4-(1,1-dimetilpropil)-benceno (sintetizado en analogía al procedimiento descrito en *J. Chem. Res. Miniprint.*, 1997, 12, 2701-2733) (250 mg, 1,10 mmol), nBuLi (825 µl, solución 1,6M en hexano, 1,32

mmol) y DMF (427 μ l, 5,50 mmol). El residuo aislado se purificó mediante cromatografía flash en columna (1:9 éter:pentano) para proporcionar 4-(1,1-dimetilpropil)-benzaldehído (175 mg, al 90%) como un aceite incoloro. ¹HRMN (CDCl₃, 300MHz): 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,5Hz, 2H), 1,69 (q, J=7,5Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,68 (t, J=7,5Hz, 3H).

Aminas primarias (Compuestos de fórmula V):

Ejemplo S1-B: Obtención de clorhidrato de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etilamina

Se disolvieron 5,45 g de (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo (26,3 mmol) en 45 ml de THF y se enfriaron a 0°C bajo nitrógeno. Se añadieron entonces gota a gota 138 ml de complejo borano-tetrahidrofurano 1M (138 mmol) durante 20 min., manteniendo la temperatura entre 0 y 2°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante otros 45 min., y se sometió a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 0°C y se trató entre 2 y 5°C con 33 ml de metanol durante un periodo de 45 min. Tras 1 hora a reflujo la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM y la amina se extrajo dos veces con HCl 1N acuoso. Las fases acuosas combinadas se trataron entonces con NaOH concentrado para ajustar el pH a 12, y luego se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío dando lugar a 4,44 g de aceite incoloro. Éste se disolvió en 100 ml de dietiléter, se trató

con 9 ml de HCl 2,6N en dietiléter, se agitó a TA durante otros 30 min., se filtró y se secó bajo un vacío elevado, dando lugar a 4,6 g de sólido blanco (72%). MS (ISP) 207,1 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo S2-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina**

a) Preparación de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo:

Se resuspendieron 3,94 g de 4-bromometil-1-cloro-2-
10 trifluorometil-benceno (14,4 mmol) y 1,06 g de cianuro sódico (21,6 mmol) en 12 ml de DMSO bajo argón y en agitación, y se calentaron hasta 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua/hielo y se extrajo cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico, se filtra-
15 ron y se concentraron al vacío, proporcionando 3,188 g de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo como un aceite rojo oscuro, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

20 b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al clorhidrato de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etilamina (descrito en el ejemplo S1-B) a partir de 3,188 g de
25 (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo bruto (14,5 mmol) y 76 ml de una solución 1M de complejo borano-THF en THF (76 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (1,52 g, 40%). MS (ISP) 224,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S3-B: Obtención de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (S3-B1)

a) Preparación de 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno:

5 Se disolvió 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (13 g, 82 mmol) y acetato de amonio (14,6 g, 189 mmol) en ácido acético (150 ml), y se añadió nitrometano (12,6 ml, 234 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriarla hasta TA se añadió agua (120 ml). Precipitó un sólido. La reacción se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución ac. sat. de NaCl, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (acetato de etilo/ciclohexano, 1/4). El producto bruto se resuspendió en heptano, se filtró y se secó para proporcionar 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno (10,9 g, 66%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,3 Hz, 1H), 10 7,50 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=13,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J=13,6 Hz, 1H).

b) Preparación de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina:

25 Se resuspendió borohidruro de litio (2,16 g, 99 mmol) en THF (50 ml). Se añadió gota a gota trimetilclorosilano (21,6 g, 198 mmol). Se añadió gota a gota una solución de 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno (5,0 g, 24,8 mmol) en THF (20 ml). Se observó una fuerte evolución de

gas y formación de espuma. La suspensión blanca se agitó a TA durante 3 días. Se añadió con cuidado MeOH (80 ml). Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (CH₂Cl₂/MeOH + NH₄OH ac. al 5%, 4:1) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (3,1 g, 73%) como un sólido blanco. MS (ISP) 174,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2,92 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J=6,3 Hz, 2H), 7,15 (dd, J=6,0 y 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=1,2 y 7,8 Hz), 7,53 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,93 (br, 2H).

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP)
S3-B2	clorhidrato de 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamina	S1-B	174,0 (M+H) ⁺
S3-B3	clorhidrato de 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamina	S1-B	174,1 (M+H) ⁺
S3-B4	clorhidrato de 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etilamina	S1-B	206,2 (M+H) ⁺
S3-B5	clorhidrato de 2-(3,5-dicloro-fenil)-etilamina	S3-B	190,2 (M+H) ⁺
S3-B6	clorhidrato de 2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etilamina	S1-B	222,2 (M+H) ⁺
S3-B7	clorhidrato de 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina	S1-B	208,2 (M+H) ⁺
S3-B8	clorhidrato de 2-(3-benciloxi-fenil)-etilamina	S3-B	228,4 (M+H) ⁺
S3-B9	clorhidrato de 3-(3-trifluorometil-fenil)-propilamina	S1-B	204,1 (M+H) ⁺

S3-B10	clorhidrato de 3-(3-cloro-fenil)- propilamina	S1-B	170,0 (M+H) ⁺
S3-B11	clorhidrato de 3-(4-cloro-fenil)- propilamina	S1-B	170,0 (M+H) ⁺
S3-B12	2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)- etilamina	S3-B	201,1 (M+H) ⁺

*: Preparado en analogía al ejemplo

Ejemplo S4-B: Obtención de 2-(3-bromo-4-clorofenil)-etilamina:

a) Preparación de (3-bromo-4-clorofenil)-acetonitrilo:

5 El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S2-B utilizando 2-bromo-4-bromometil-1-clorobenceno (preparado en analogía al procedimiento descrito en J. Med. Chem.; 2003, 46(20), 4232-4235) (570 mg, 2,00 mmol) y cianuro sódico (147 mg, 3,00 mmol) para proporcionar el producto deseado como un aceite rojo oscuro que se hizo reac-

10 cionar sin posterior purificación.

b) Preparación de 2-(3-bromo-4-clorofenil)-etilamina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S1-B utilizando (3-bromo-4-clorofenil)-acetonitrilo

15 bruto (475 mg, 2,06 mmol) y complejo borano-THF 1M (4,12 ml, 4,12 mmol). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (300 mg, 62%). MS (ISP) 236,0 (M+H)⁺.

Ejemplo S5-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etilamina

20 a) Preparación de 4-cloro-3-etil-benzaldehído:

A una solución de 4,319 g de 4-bromo-1-cloro-2-etil-benceno (20 mmol) en 50 ml de dietiléter, enfriada a 0°C,

se le añadieron gota a gota 12,3 ml de n-BuLi 1,6M en hexano. Tras 30 min. en agitación a 0°C y 2 h a TA, se le añadió gota a gota una solución de 2,43 ml de DMF (31 mmol) en 10 ml de dietiléter (la temperatura aumentó de 20 a 28°C).

5 Tras 1 h de agitación adicional a TA, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N, se diluyó con 150 ml de agua y se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El

10 residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 95/ 5) para proporcionar 2,1 g de un aceite incoloro. MS (ISP) 168,1 (M+H)⁺.

b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etilamina:

15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-etil-benzaldehído en analogía al ejemplo S3-B1 pasos a) y b). MS (ISP) 184,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S6-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etilamina

20 a) 1-benciloxi-2-terc-butil-4-metil-benceno:

8 g de 2-terc-butil-4-metil-fenol (49 mmol) y 16,36 g de carbonato potásico (58 mmol) se agitaron en 120 ml de DMF hasta que se formó una suspensión. Se añadieron gota a gota 6,74 ml de cloruro de bencilo y la mezcla de reacción

25 se agitó durante 24 h a TA. Tras dos horas calentando a 60°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se eliminó por filtración, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó so-

bre sulfato de magnesio, se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 98/ 2) para proporcionar 8,647 g de un líquido incoloro. MS (ISP) 255,3
5 (M+H)⁺.

b) Preparación de 4-benciloxi-3-terc-butil-benzaldehído:

Una solución de 6,985 g de 1-benciloxi-2-terc-butil-4-metil-benceno (27 mmol) y 115 g de nitrato de amonio(IV) en
10 1000 ml de ácido acético (al 50% v/v) se agitó a 90°C durante una hora. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt/ heptano 1:9, se secó sobre sulfato magnésico, se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash
15 en columna (heptano/ AcOEt, de 95/5 a 90/10) para proporcionar 3,48 g de un sólido naranja. MS (ISP) 269,3 (M+H)⁺.

c) Preparación de clorhidrato de 2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etilamina:

El compuesto del título se preparó a partir de 4-
20 benciloxi-3-terc-butil-benzaldehído en analogía al ejemplo S3-B1 pasos a) y b). MS (ISP) 284,2 (M+H)⁺.

Aminas secundarias (Compuestos de fórmula III):

Ejemplo S1-C: Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

25 Se disolvieron 0,38 ml de 4-terc-butilbenzaldehído (2,25 mmol) y 0,227 ml de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (1,5 mmol) en 4,5 ml de metanol a TA, y tras agitar durante 30 min. a TA, se sometieron a reflujo durante 2 h. Tras en-

friarla hasta TA, se añadieron 85 mg (2,25 mmol) de borohidruro sódico y tras agitar durante 5 min. a TA, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se trató con 4 gotas de HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua/ EtOAc. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g gel de sílice; EtOAc /heptano 1:2) para proporcionar 515 mg de un aceite viscoso incoloro (97%). MS (ISP) 336,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S2-C: Obtención de (4-terc-butil-bencil)-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

Se resuspendieron 0,62 ml de 4-terc-butilbenzaldehído (3,69 mmol), 600 mg de clorhidrato de 2-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-etilamina (2,46 mmol) y 340 mg de carbonato potásico (2,46 mmol) en 7 ml de metanol a TA, y tras agitar durante 30 min. a TA, se sometieron a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se añadieron 140 mg (3,69 mmol) de borohidruro sódico y tras agitar durante 5 min. a TA, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se trató con 0,5 ml de HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua/ EtOAc. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se se-

caron con sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g gel de sílice; EtOAc/ heptano, 1:4 y después 1:2) para proporcionar 784 mg de aceite
5 amarillo claro (90%). MS (ISP) 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S3-C: Obtención de (4-ciclopropilbencil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina

Una mezcla de 4-ciclopropil benzaldehído (219 mg, 1,50 mmol), 2-(3,4-diclorofenil)-etilamina (284 mg, 1,50 mmol) y
10 tamices moleculares (500 mg, 4 Å) en éter de dietilo (5ml) se agitó a TA toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite® y se concentró al vacío para proporcionar la correspondiente imina, que se disolvió en metanol. Se añadió borhidruro sódico (85 mg, 2,25 mmol) y la mezcla de reac-
15 ción se agitó a TA durante 4h. La mezcla de reacción se paró entonces con NaOH ac. 0,1 N, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la (4-ciclopropilbencil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina
20 deseada (317 mg, 75%) sin más purificación como un aceite incoloro. MS (ISP) 320,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S4-C: Obtención de (4-terc-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amina

a) Preparación de 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-
25 piridina:

Una mezcla de 2,5 g de 4-bromo-2-cloropiridina (12,6 mmol), 2,2 ml de (trimetilsilil)-acetileno (15,1 mmol), 153 mg de yoduro de cobre (I) (0,79 mmol) y 287 mg de cloruro

de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,41 mmol) en trietilamina (15 ml) se agitó a TA durante 1 h. La trietilamina se eliminó entonces al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados
5 se lavaron entonces con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 98:2) para proporcionar 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (2,394
10 g, 91%) como un líquido amarillo claro. MS (ISP) 210,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) Preparación de 2-cloro-4-etinil-piridina:

A una solución de 2,389 g de 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (11,39 mmol) en THF (90 ml)
15 se le añadieron 11,39 ml de una solución de TBAF 1M en THF a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a 0°C. Después se añadió una solución saturada de NH_4Cl y el THF se eliminó bajo presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con dietiléter y los extractos orgánicos combinados
20 se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (pentano/ dietiléter, de 100:0 a 4:1) para proporcionar 2-cloro-4-etinil-piridina (1,427 g, 91%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN
25 (CDCl_3 , 300 MHz: δ 3,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J=5 y 1 Hz, 2H), 7,40 (br s, 1H), 8,37 (d, J=8 Hz, 2H).

c) Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(2-cloropiridin-4-il)-etil]-amina:

68

Una mezcla de 1,386 g de 2-cloro-4-etinil-piridina (10,07 mmol), 2,65 ml de 4-terc-butil-bencilamina (15,11 mmol), 0,58 ml de ácido acético (10,07 mmol) y 666 mg de cianoborhidruro sódico (pureza del 95%, 10,07 mmol) en etanol (12 ml) se calentaron a 105°C en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA, se diluyó con una solución de NaOH 3N y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Tras la cromatografía en columna (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 0:100) se aislaron 1,688 g (55%) del compuesto del título como un líquido marrón. MS (ISP) 303,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S5-C: Obtención de (4-terc-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina y (4-terc-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina

a) Preparación de 4-cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol:

A una solución de 3-trifluorometil-1H-pirazol (500 mg, 3,67 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se le añadió una solución al 10% de hipoclorito sódico en agua (2188 µl, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y luego se neutralizó con carbonato sódico sat., y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (480 mg, 77%) como un sólido blanco que no necesitó más purificación. MS (ISP) 169,0 (M-H)⁻.

b) Preparación de 2-(4-terc-butilbencilamino)-etanol:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S3-C, utilizando 4-terc-butilbenzaldehído (1000 mg, 6,17 mmol), etanolamina (371 μ l, 6,17 mmol) y borhidruro sódico (350 mg, 9,25 mmol). El producto deseado (1190 mg, 93%) se aisló sin más purificación como un aceite incoloro. MS (ISP) 208,3 (M+H)⁺.

c) Preparación de 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina 2,2-dióxido:

10 A una solución de 2-(4-terc-butilbencilamino)-etanol (1190 mg, 5,74 mmol) y trietilamina (3200 μ l, 22,96 mmol) en DCM (15 ml) a -15°C se le añadió una solución de cloruro de tionilo (544 μ l, 7,46 mmol) en DCM (4 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30
15 min., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto deseado (790 mg, 54%) como un sólido blanco. A una mezcla de 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina 2-óxido (790 mg, 3,12 mmol) en DCM
20 (20 ml), acetonitrilo (8 ml) y agua (8 ml), a 0°C se le añadió NaIO₄ (867 mg, 4,05 mmol) seguido por RuO₂ (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se la-
25 varon con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (640 mg, 76%) como un sólido blanquecino. MS (ISP) 287,0

(M+NH₄)⁺.

d) Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-

5 etil]-amina:

A una suspensión de NaH (67 mg, 1,67 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió una solución de 4-cloro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (190 mg, 1,11 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante
10 30 min. y después se le añadió por porciones 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (300 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3h más hasta que la mezcla de reacción se paró con 5 ml de H₂SO₄ al 20% (v/v). La mezcla de reacción se
15 calentó hasta 60°C durante toda la noche, después se enfrió hasta TA y se vertió en agua. La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1N y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío
20 para proporcionar una mezcla 4:1 de los regioisómeros (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina (210 mg, 52%) MS (ISP) 360,1 (M+H)⁺ y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina (50 mg, 13%) MS (ISP) 360,1 (M+H)⁺, respec-
25 tivamente, que se separaron mediante cromatografía flash en columna.

Ejemplo S6-C: Obtención de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-ciclopropilfenil)-etil]-amina

A una solución de *m*-bromofenilciclopropano (sintetizado como se describe en *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2262-2266) (100 mg, 0,51 mmol) en THF seco (3 ml) a -78°C, se le añadió *n*BuLi (317 µl, solución 1,6M en hexano, 0,51 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min. y después se añadió gota a gota una solución de 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (109 mg, 0,41 mmol) en THF (1ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C durante 3 horas y después se paró con 5 ml de H₂SO₄ al 20% (v/v). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante toda la noche y después se enfrió hasta TA y se vertió en agua. La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar (4-terc-butilbencil)-[2-(3-ciclopropilfenil)-etil]-amina (72 mg, 58%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 308,4 (M+H)⁺.

Ejemplo S7-C: Obtención de (4-terc-butilbencil)-[2-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-etil]-amina

a) Preparación de 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropilbenceno:

A una solución de 1,3-dibromo-5-clorobenceno (500 mg, 1,85 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (3698 µl, solución 0,5M en THF, 1,85 mmol) en un tubo sellado, y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min. antes de añadir tetrakis(trifenil-

fosfina)paladio (0) (107 mg, 0,09 mmol). La solución resultante se calentó hasta 70°C durante toda la noche, se enfrió hasta TA, después se paró con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con pentano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de un pequeño filtro de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (272 mg, 64%) que no necesitó más purificación. ¹HRMN (CDCl₃, 300MHz): 7,28 (aptt, J=2,0Hz, 1H), 7,08 (aptt, J=1,5Hz, 1H), 6,97 (aptt, J=1,5Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H).

b) Preparación de (4-terc-butilbencil)-[2-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C, utilizando 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropilbenceno (96 mg, 0,71 mmol) y 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (36 mg, 0,89 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (155 mg, 39%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 342,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S8-C: Obtención de (4-terc-butilbencil)-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-amina

a) Preparación de 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina:

A una solución de 3-bromo-4-fluorofenilamina (sintetizado como se describe en *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2280-2286) (415 mg, 2,18 mmol), ácido ciclopropilbórico (244 mg, 2,84 mmol), fosfato potásico (1,62 g, 7,64 mmol), triciclohexilfosfina (61 mg, 0,22 mmol) en tolueno (10 ml) y agua

(0,5 ml) se añadió acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C toda la noche. La mezcla se enfrió entonces hasta TA y se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (210 mg, 64%). MS (ISP) 152,2 (M+H)⁺.

10 b) Preparación de 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno:

A una solución de 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (210 mg, 1,39 mmol) en DME (1,5 ml) se le añadió yoduro de cesio (360 mg, 1,39 mmol), yoduro de cobre (82 mg, 0,43 mmol), yodo (176 mg, 0,70 mmol) y nitrito de isoamilo (1,11 ml, 8,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se repartió entre pentano y solución sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato sódico al 5% y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (100% pentano) para proporcionar el 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno deseado (262 mg, 72%) como un aceite incoloro. ¹HRMN (CDCl₃, 300MHz): 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 2H).

25 c) Preparación de (4-terc-butilbencil)-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C utilizando 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno (100 mg, 0,38 mmol) y 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (103 mg, 0,38 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (35 mg, 28%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 326,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S9-C: Obtención de [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(4-pentafluoroetil-bencil)-amina (S9-C1)

10 a) Preparación de N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-pentafluoroetil-benzamida

Una solución de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico (500 mg, 2,08 mmol), 2-(4-fluorofenil)etilamina (319 mg, 2,29 mmol), 4-metilmorfolina (632 mg, 6,24 mmol), y HBTU (1,19 g, 3,12 mmol) en DMF (38 mL) se agitó a TA durante 16 h y entonces la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (746 mg, 99%). Sólido blanco, MS (ISP) 362,2 (M+H)⁺.

20 b) Preparación de [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(4-pentafluoroetil-bencil)-amina

Se añadió una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (1M en THF, 6,5 mL, 6,5 mmol) a 0°C a una solución de N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-pentafluoroetil-benzamida (740 mg, 2,04 mmol) en THF (8 mL), y la solución homogénea se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriarla, el exceso de reactivo se eliminó mediante la adición cuida-

dosa de metanol a 0°C. El material volátil se eliminó mediante destilación y después el residuo se disolvió en una solución al 5% de ácido sulfúrico etanólico (5 mL). La solución se sometió a reflujo durante 90 min., después se repartió entre una solución ac. de hidróxido sódico 2M y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, DCM/ metanol/ NH₄OH, 95:5:0,1) proporcionó el compuesto del título (652 mg, 92%). Aceite incoloro, MS (ISP) 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP)
S9-C2	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	336,3 (M+H) ⁺
S9-C3	(4-terc-butil-bencil)-fenetil-amina	S1-C	268,3 (M+H) ⁺
S9-C4	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	352,3 (M+H) ⁺
S9-C5	(4-terc-butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	370,2 (M+H) ⁺
S9-C6	(4-ciclobutilbencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	350,3 (M+H) ⁺
S9-C7	butil-(4-terc-butil-bencil)-amina	S1-C	220,4 (M+H) ⁺
S9-C8	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,3 (M+H) ⁺
S9-C9	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-amina	S1-C	414,3 (M+H) ⁺

S9-C10	(4-ciclobutil-bencil) - [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -amina	S1-C	334,4 (M+H) ⁺
S9-C11	(4-ciclobutil-bencil) - [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -amina	S1-C	284,4 (M+H) ⁺
S9-C12	[2- (4-cloro-fenil) -etil] - (4-ciclobutil-bencil) -amina	S1-C	300,4 (M+H) ⁺
S9-C13	(4-terc-butil-bencil) - [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -amina	S1-C	286,2 (M+H) ⁺
S9-C14	(4-terc-butil-bencil) - [2- (4-cloro-fenil) -etil] -amina	S1-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C15	(4-terc-butil-bencil) - [2- (3-cloro-fenil) -etil] -amina	S1-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C16	[4- (1-fluoro-ciclobutil) -bencil] - [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -amina	S1-C	352,4 (M+H) ⁺
S9-C17	[2- (3,4-dicloro-fenil) -etil] - [4- (1-fluoro-ciclobutil) -bencil] -amina	S1-C	352,3 (M+H) ⁺
S9-C18	(4-terc-butil-bencil) - [2- (6-trifluorometil-piridin-2-il) -etil] -amina	S4-C	337,3 (M+H) ⁺
S9-C19	[2- (4-cloro-fenil) -etil] - (4-trifluorometoxi-bencil) -amina	S1-C	330,2 (M+H) ⁺
S9-C20	[2- (4-cloro-fenil) -etil] - (4-trifluorometil-bencil) -amina	S1-C	313,9 (M+H) ⁺
S9-C21	[2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] - (4-trimetil-silanil-bencil) -amina	S1-C	352,4 (M+H) ⁺
S9-C22	[2- (4-cloro-fenil) -etil] - (4-trimetilsilanil-bencil) -amina	S1-C	318,1 (M+H) ⁺

S9-C23	[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	302,2 (M+H) ⁺
S9-C24	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetil-silanil-bencil)-amina	S1-C	352,2 (M+H) ⁺
S9-C25	(4-terc-butyl-bencil)-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amina	S1-C	320,3 (M+H) ⁺
S9-C26	[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	368,2 (M+H) ⁺
S9-C27	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-amina	S3-C	318,1 (M+H) ⁺
S9-C28	[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S3-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C29	[2-(3-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-amina	S3-C	318,1 (M+H) ⁺
S9-C30	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-amina	S1-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C31	[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S3-C	350,3 (M+H) ⁺
S9-C32	(4-terc-butyl-bencil)-(3-fenil-propil)-amina	S1-C	282,3 (M+H) ⁺
S9-C33	(4-terc-butyl-bencil)-[2-(3-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-etil]-amina	S7-C	326,2 (M+H) ⁺
S9-C34	(4-terc-butyl-bencil)-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,1 (M+H) ⁺
S9-C35	(4-terc-butyl-bencil)-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	370,0 (M+H) ⁺

S9-C36	(4-terc-butil-bencil) - [2- (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil) -etil] -amina	S2-C	354,3 (M+H) ⁺
S9-C37	[2- (3,5-bis-trifluorometil-fenil) -etil] - (4-terc-butil-bencil) -amina	S1-C	404,5 (M+H) ⁺
S9-C38	(4-terc-butil-bencil) - [2- (3,5-dicloro-fenil) -etil] -amina	S1-C	336,0 (M+H) ⁺
S9-C39	(4-terc-butil-bencil) - (2-p-tolil-etil) -amina	S1-C	282,2 (M+H) ⁺
S9-C40	(4-terc-butil-bencil) - [2- (4-trifluorometil-fenil) -etil] -amina	S1-C	336,2 (M+H) ⁺
S9-C41	[2- (3-bromo-fenil) -etil] - (4-terc-butil-bencil) -amina	S1-C	346,1 (M+H) ⁺
S9-C42	[2- (3-bromo-4-clorofenil) -etil] - (4-terc-butilbencil) -amina	S3-C	382,3 (M+H) ⁺
S9-C43	[2- (3-benciloxi-fenil) -etil] - (4-terc-butil-bencil) -amina	S2-C	374,3 (M+H) ⁺
S9-C44	(4-terc-butil-bencil) - [3- (3-trifluorometil-fenil) -propil] -amina	S2-C	350,4 (M+H) ⁺
S9-C45	(4-terc-butil-bencil) - [2- (4-cloro-3-etil-fenil) -etil] -amina	S1-C	330,4 (M+H) ⁺
S9-C46	(4-terc-butil-bencil) - [3- (3-cloro-fenil) -propil] -amina	S2-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C47	(4-terc-butil-bencil) - [3- (4-cloro-fenil) -propil] -amina	S2-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C48	[2- (4-benciloxi-3-terc-butil-fenil) -etil] - (4-terc-butil-bencil) -amina	S2-C	430,5 (M+H) ⁺

S9-C49	[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]- (4-terc-butil-bencil)-amina	S1-C	366,1 (M+H) ⁺
--------	---	------	-----------------------------

*: Preparado en analogía al ejemplo

**Ejemplo S10-C: Obtención de (4-terc-butil-bencil)-
[2-(3-etil-fenil)-etil]-amina**

a) Preparación de [2-(3-bromo-fenil)-etil]-(4-terc-
5 butil-bencil)-carbamato de terc-butilo:

A una solución de [2-(3-bromo-fenil)-etil]-(4-terc-
butil-bencil)-amina (3544 mg, 10,23 mmol) en DCM (30 ml) se
le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2507 mg, 11,3
mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min.
10 a 0°C y después a TA durante toda la noche. Se añadió una
solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con DCM. Los ex-
tractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al
10% de KHCO₃ y salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Tras la eva-
poración del disolvente se obtuvo el compuesto del título
15 bruto (4722 mg) como un aceite incoloro. MS (ISP) 446,4
(M+H)⁺.

b) Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-
trimetilsilaniletinil-fenil)-etil]-carbamato de terc-
butilo:

20 Una mezcla del [2-(3-bromo-fenil)-etil]-(4-terc-butil-
bencil)-carbamato de terc-butilo bruto (515 mg, 1,154
mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (32 mg,
0,0461 mmol), CuI (11 mg, 0,0577 mmol) y (trimetilsil-
lil)acetileno (251 µl, 1,73 mmol) en trietilamina (3,4 ml)
25 se calentaron en un tubo sellado a 105°C durante toda la
noche. La mezcla se enfrió entonces hasta TA, se diluyó con

una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron entonces con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo restante se purificó mediante
5 cromatografía (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título como una goma amarilla (441 mg, 82%). MS (ISP) 464,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-etinil-fenil)-etil]-carbamato de terc-butilo:

10 A una solución de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-etil]-carbamato de terc-butilo (440 mg, 0,949 mmol) en THF (7,6 ml) se le añadió una solución 1 molar de TBAF en THF (949 μl , 0,949 mmol) a -78°C . Tras 15 min. a -78°C la solución se dejó calentar hasta 0°C
15 durante 30 min. Entonces se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron y el residuo restante se purificó mediante una cromatografía (pentano/ éter, de 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título como un aceite
20 incoloro (314 mg, 84%). MS (ISP) 392,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-etil-fenil)-etil]-carbamato de terc-butilo:

Una solución de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-etinil-fenil)-etil]-carbamato de terc-butilo (149 mg, 0,381 mmol)
25 en metanol (12 ml) se agitó a TA, bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (5%) durante 2 días. Entonces la mezcla de reacción se filtró y se evaporó, y el residuo restante se

purificó mediante cromatografía (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (73 mg, 48%). MS (ISP) 396,4 (M+H)⁺.

e) Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-etil-
5 fenil)-etil]-amina:

A una solución de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-etil-
fenil)-etil]-carbamato de terc-butilo (66 mg, 0,166 mmol)
en DCM (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (128 µl,
1,668 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar
10 hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se ba-
sificó entonces con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. Los ex-
tractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para
obtener el compuesto del título como una goma incolora (45
mg, 92%). MS (ISP) 296,5 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo S11-C: Preparación de (4-terc-butilbencil)-[2-
(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-amina y (4-terc-butil-
bencil)-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-amina**

Los compuestos del título se sintetizaron en analogía
a la 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (paso a, ejemplo S8-
20 C) utilizando [2-(3-bromo-4-clorofenil)-etil]-(4-terc-
butilbencil)-amina (128 mg, 0,34 mmol) y ácido ciclopropil-
bórico (72 mg, 0,84 mmol). El residuo se purificó mediante
cromatografía flash en columna para proporcionar una mezcla
inseparable 1:4 de los productos (4-terc-butilbencil)-[2-
25 (4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-amina (13 mg, 11%), MS
(ISP) 342,2 (M+H)⁺ y (4-terc-butilbencil)-[2-(3,4-
diciclopropilfenil)-etil]-amina (55 mg, 47%), MS (ISP)
348,4 (M+H)⁺ que se hizo reaccionar sin más purificación.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NTE ☒ PCT/US2006/031803

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

TITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

CILIO NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

.O INHIBICIÓN DE DEPÓSITOS BACTERIANOS EN SUPERFICIES BUCALES

CLASIFICACION _____

DIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD _____

ROLLO MICROFILM _____

IFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

ROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

PASO A _____

CTOR (ES) ABDUL GAFFAR, THOMAS J. BOYD.

S _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

Ejemplo S12-C: Preparación de (4-terc-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-amina

a) Preparación de 2-(5-bromo-2-clorofenil)-propan-2-ol:

5 A una solución de 5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (1 g, 4 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) a -78°C se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3M (4 ml, 12 mmol, 3 eq) en THF gota a gota. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en una solución sat. de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 20% de éter en pentano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (980 mg, 98%).

b) Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-isopropenilbenceno:

20 A una solución de 2-(5-bromo-2-clorofenil)-propan-2-ol (500 mg, 2 mmol, 1 eq) en tolueno (5 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (38 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq) y la solución se sometió a reflujo bajo un separador de H₂O Dean-Stark durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con éter. 25 La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (357 mg, 77%) como un aceite incoloro que no necesitó más purificación.

c) Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-isopropilbenceno:

Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-isopropenilbenceno (357 mg, 1,54 mmol, 1 eq) y PtO_2 (35 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq) en 4 ml de tolueno se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de celite® y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el producto deseado (260 mg, 72%), $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,39 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 3,35 (sept, $J=7$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J=7$ Hz, 6H).

d) Preparación de (4-terc-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C, utilizando 4-bromo-1-cloro-2-isopropilbenceno (120 mg, 0,51 mmol), y 3-(4-terc-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (138 mg, 0,51 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (74 mg, 42%) como un aceite amarillo claro. MS (ISP) 344,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 **Ácidos (Compuestos de fórmula II):**

Ejemplo S1-D: Obtención de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico

a) Preparación de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometilpiridina:

25 A una solución agitada de 7,1 ml de n-BuLi (1,6M en hexano, 11,3 mmol) en 7 ml de THF bajo argón a -73°C , se le añadieron 1,6 ml de diisopropilamina (11,3 mmol) en 3 ml de THF durante 8 min. Tras 10 min. de agitación a la misma

temperatura, se añadió una solución de 1 g de 2-cloro-6-(trifluorometil)-piridina (5,51 mmol) en 5 ml de THF durante 15 min. (temperatura entre -76 y -75°C). La solución marrón oscura se agitó a -75°C durante 1 h 15 min. Finalmente se añadió una solución de 1,4 g de yodo (5,51 mmol) en 10 ml de THF a -75°C durante 25 min. Tras 45 min. más de agitación a la misma temperatura, se añadieron 12 ml de HCl 2M acuoso durante 2 min. (la temperatura aumentó de -78 a -50°C). El dispositivo de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con dietiléter. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se reextrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 10 ml de tiosulfato sódico 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío para proporcionar 1,54 g (69%) de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometil-piridina como un residuo semisólido marrón. MS: 307,0

b) Preparación de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina:

A una solución agitada de 3,05 ml de n-BuLi (1,6 M en hexano, 4,88 mmol) bajo argón a -75°C se añadieron 0,69 ml de diisopropilamina (4,88 mmol) en 2,5 ml de THF durante 5 min. (temperatura entre -72 y -75°C). Tras 10 min. a -75°C, se añadió gota a gota una solución de 1,5 g de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometil-piridina (4,88 mmol) en 3,5 ml de THF durante 20 min. a la misma temperatura. Tras 1,5 horas de agitación a -75°C, se añadieron 6 ml de HCl 2M acuoso (se dejó que la temperatura alcanzara la TA). La mezcla se di-

luyó entonces con agua, se extrajo con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/ AcOEt , 95:5) dando lugar a 1,145 g (69 %) de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina como un polvo blanco. MS: 307,0

c) Preparación de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico:

A una solución agitada de 1,1 g de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina (3,58 mmol) en 15 ml THF bajo argón a -75°C , se añadieron 2,2 ml de $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en hexano) durante 15 min. (temperatura mantenida entre -72°C y -75°C). Tras 5 min. adicionales de agitación a -75°C , la mezcla de reacción se vertió en un exceso de hielo seco recién triturado y se agitó hasta alcanzar la TA. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, el residuo restante se trató con HCl acuoso 2M y la mezcla resultante se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y después se extrajeron con solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se acidificó entonces con HCl concentrado, se extrajo dos veces con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se recrystalizó a partir de 12 ml de $n\text{-hexano}$ caliente, dando lugar a 0,459 g (56%) de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico como un só-

lido blanquecino. MS: 224,0 (M-H)⁺.

Ejemplo S2-D: Preparación de ácido 3-cloro-4-fluoro-5-trifluorometil-benzoico

A una solución agitada de 2,03 ml de sec-BuLi (1,3 M
5 en ciclohexano, 2,64 mmol) y 0,4 ml de TMEDA a -90°C bajo
argón se le añadió una solución de 0,25 g de ácido 4-
fluoro-3-trifluorometil-benzoico (1,2 mmol) en 8 ml de THF
durante 20 min. (la temperatura se mantuvo entre -92°C y
-88°C). Tras 30 min. de agitación a la misma temperatura,
10 la suspensión inicial de color naranja claro se volvió ma-
rrón. Una solución de 1,14 g de hexacloroetano (4,82 mmol)
en 10 ml de THF se añadió entonces durante 2 min. (la tem-
peratura aumentó hasta -62°C). La mezcla de reacción se de-
jó calentar lentamente hasta TA (1 hora) y se trató cuida-
15 dosamente con 2 ml de agua. La mezcla de reacción se con-
centró entonces al vacío, se diluyó con agua y se extrajo
con dietiléter. La fase acuosa se acidificó con HCl concen-
trado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fa-
ses combinadas de acetato de etilo se lavaron posteriormen-
20 te con agua (3x) y salmuera (1x), se secaron sobre sulfato
magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para
proporcionar 0,28 g de un residuo que se purificó mediante
cromatografía en gel de sílice (eluyente heptano/ AcOEt, de
90:10 a 75:25), para proporcionar 22 mg de ácido 3-cloro-4-
25 fluoro-5-trifluorometil-benzoico como un sólido amarillo
claro. MS: 241,1 (M-H)⁺.

**Ejemplo S3-D: Obtención de ácido 3-cloro-5-ciclo-
propilbenzoico:**

A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropilbenceno (300 mg, 1,30 mmol) a -78°C en THF (5 ml) se le añadió *n*Bu-Li (890 μ l, solución 1,6M en hexano, 1,43 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min., tras los que se añadió dióxido de carbono sólido y la mezcla de reacción se calentó hasta TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se paró con agua y después se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto ácido 3-cloro-5-ciclopropilbenzoico deseado (178 mg, 70%) que no necesitó más purificación. MS (ISP) 195,1 (M-H)⁻.

Ejemplo S4-D: Obtención de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico:

A una solución de 300 mg de 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)-piridina (1,49 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió una solución de 1,61 g de permanganato de tetrabutilamonio (4,46 mmol) en piridina (4,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo, y entonces se añadió una solución de NaHSO₃ (40% en agua) hasta que el color se volvió amarillo claro. La mezcla se acidificó entonces mediante la adición de HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con HCl 1N y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante

cromatografía (DCM/ MeOH, de 100:0 a 90:10) para proporcionar 224 mg (67%) de un líquido gris. MS (ISP) 224,3 (M-H)⁺.

Ejemplo S5-D : Obtención de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico

- 5 a) Preparación de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 2,241 g (20 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamidina en 80 ml de etanol y se trataron con 3,163 g (20 mmol) de 2,4-dioxo-pentanoato de etilo. La solución resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se trató con 120 ml de etanol saturado con HCl. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 horas más. La mezcla se añadió entonces gota a gota bajo enfriamiento a 800 ml de solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 300 ml de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3,1 g de un aceite amarillo. Este residuo se purificó entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/ acetato de etilo, de 100:0 a 30:70) dando lugar a un aceite incoloro que cristalizó de forma espontánea, proporcionando 1,3 g de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo.

- 25 b) Preparación de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico:

Se disolvieron 1,3 g (5,551 mmol) de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo en 30 ml de dioxano y se trataron con 11,1 ml (11,1 mmol) de NaOH 1

N y se agitaron durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se trató entonces con 11,1 ml (11,1 mmol) de HCl 1 N y se concentraron al vacío. El residuo sólido resultante se re-suspendió entonces en DCM-metanol, se separó por filtra-
5 ción, se lavó con DCM-metanol adicional y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, para proporcionar 1,1 g (96%) de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico. MS: 205,1 (M-H)⁻.

Compuestos de fórmula I:

10 **Ejemplo 1: Obtención de N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (B1)**

A una solución de 50 mg de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico (0,206 mmol) y 68 mg (0,225 mmol)
15 de (4-terc-butilbencil)-[2-(4-clorofenil)-etil]-amina en 3 ml de DMF, se le añadieron 117 mg de HBTU (0,31 mmol) y 0,063 ml (0,62 mmol) de 4-metilmorfolina. Tras agitar la mezcla de reacción toda la noche a TA se vertió en una mezcla de 15 ml de salmuera y 15 ml de agua, y se extrajo con
20 acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/EtOAc, 95:5) para proporcionar 76 mg (70%) de un material
25 amorfo amarillo claro. MS (ISP) 526,0 (M+H)⁺.

En analogía al ejemplo 1:

Ejemplo	Nombre	MS
B2	N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-nicotinamida	459,3 [ISP (M+H)+]
B3	N-(4-terc-butil-bencil)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	475,2 [ISP (M+H)+]
B4	N-(4-terc-butil-bencil)-2,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	509 [ISP (M+H)+]
B5	5-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	553 [ISP (M+H)+]
B6	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluoro-nicotinamida	493,3 [ISP (M+H)+]
B7	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H)+]
B8	N-(4-terc-butoxi-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,1 [ISP (M+H)+]
B9	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	509,3 [ISP (M+H)+]
B10	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	527 [ISP (M+H)+]

B11	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	527 [ISP (M+H)+]
B12	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	561,3 [ISP (M+H)+]
B13	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H)+]
B14	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	577,2 [ISP (M+H)+]
B15	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-6-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H)+]
B16	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	561,3 [ISP (M+H)+]
B17	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-isonicotinamida	493,1 [ISP (M+H)+]
B18	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	543,2 [ISP (M+H)+]
B19	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	509,4 [ISP (M+H)+]

B20	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	527,1 [ISP (M+H) ⁺]
B21	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B22	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	584,1 [ISP (M+H) ⁺]
B23	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B24	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	561 [ISP (M+H) ⁺]
B25	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-fenetil-5-trifluorometil-benzamida	492 [ISP (M+H) ⁺]
B26	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	559,8 [ISP (M+H) ⁺]
B27	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-(2-p-tolil-etil)-5-trifluorometil-benzamida	506 [ISP (M+H) ⁺]

B28	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	510,3 [ISP (M+H) ⁺]
B29	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B30	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B31	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-benzamida	492,2 [ISP (M+H) ⁺]
B32	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	491,3 [ISP (M+H) ⁺]
B33	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-bis-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,1 [ISP (M+H) ⁺]
B34	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-difluoro-3-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	544,3 [ISP (M+H) ⁺]
B35	N-(4-terc-butil-bencil)-2,4,6-trifluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	494,5 [ISP (M+H) ⁺]
B36	N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-yodo-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	584,2 [ISP (M+H) ⁺]

B37	N- (4-terc-butil-bencil) -5-cloro-2,3,4-trifluoro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	528,3 [ISP (M+H) ⁺]
B38	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-2-fluoro-5-hidroxi-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	508,5 [ISP (M+H) ⁺]
B39	N- (4-terc-butil-bencil) -5-cloro-2-fluoro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B40	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-2-hidroxi-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	523,2 [ISP (M+H) ⁺]
B41	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-2-fluoro-N- [2- (3-trifluorometoxi-fenil) -etil] -5-trifluorometil-benzamida	576,1 [ISP (M+H) ⁺]
B42	N- (4-terc-butil-bencil) -2,5-dicloro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B43	N- (4-terc-butil-bencil) -5-cloro-2-trifluorometil-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B44	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-5-fluoro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B45	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) -etil] -benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]

B46	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526,3 [ISP (M+H) ⁺]
B47	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B48	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B49	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B50	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida	458,2 [ISP (M+H) ⁺]
B51	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	558,2 [ISP (M+H) ⁺]
B52	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B53	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B54	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]

B55	N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B56	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dimetil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	468,5 [ISP (M+H) ⁺]
B57	N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526,3 [ISP (M+H) ⁺]
B58	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-4-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B59	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B60	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B61	N-(4-terc-butil-bencil)-4-cloro-3-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,1 [ISP (M+H) ⁺]
B62	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B63	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	578,3 [ISP (M+H) ⁺]

B64	N- (4-terc-butil-bencil) -3-fluoro-N- [2- (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil) - etil] -5-trifluorometil-benzamida	544,3 [ISP (M+H) ⁺]
B65	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-2- fluoro-N- [2- (4-fluoro-3-trifluorometil- fenil) -etil] -5-trifluorometil-benzamida	578,2 [ISP (M+H) ⁺]
B66	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-N- (3- fenil-propil) -5-trifluorometil- benzamida	488,1 [ISP (M+H) ⁺]
B67	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-4- fluoro-N- [2- (3-trifluorometil-fenil) - etil] -benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B68	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-N- [2- (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil) - etil] -benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B69	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-N- [2- (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil) - etil] -benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B70	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-4- fluoro-N- [2- (3-fluoro-5-trifluorometil- fenil) -etil] -benzamida	544,1 [ISP (M+H) ⁺]
B71	N- (4-terc-butil-bencil) -3,5-dicloro-N- [2- (3,4-dicloro-fenil) -etil] -benzamida	508,2 [ISP (M+H) ⁺]
B72	N- (4-terc-butil-bencil) -3-cloro-N- [2- (3-ciclopropil-fenil) -etil] -5-tri- fluorometil-benzamida	514,2 [ISP (M+H) ⁺]

B73	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	548,1 [ISP (M+H) ⁺]
B74	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B75	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	550,2 [ISP (M+H) ⁺]
B76	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-ciclopropil-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	532,1 [ISP (M+H) ⁺]
B77	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-ciclopropil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	514,2 [ISP (M+H) ⁺]
B78	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	594,2 [ISP (M+H) ⁺]
B79	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B80	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B81	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	638,1 [ISP (M+H) ⁺]

B82	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-pentafluoroetil-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	572,1 [ISP (M+H) ⁺]
B83	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,3 [ISP (M+H) ⁺]
B84	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-difluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	476 [ISP (M+H) ⁺]
B85	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida	474 [ISP (M+H) ⁺]
B86	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B87	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	476 [ISP (M+H) ⁺]
B88	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	574,3 [ISP (M+H) ⁺]
B89	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	556,2 [ISP (M+H) ⁺]
B90	N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]

B91	3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	552,3 [ISP (M+H) ⁺]
B92	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B93	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	540,2 [ISP (M+H) ⁺]
B94	N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	524,2 [ISP (M+H) ⁺]
B95	3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	506,1 [ISP (M+H) ⁺]
B96	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	524,2 [ISP (M+H) ⁺]
B97	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	506,2 [ISP (M+H) ⁺]
B98	N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	490,3 [ISP (M+H) ⁺]
B99	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-benzamida	472 [ISP (M+H) ⁺]

B100	3-cloro-N- (4-ciclobutil-bencil) -2-fluoro-N- [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -5-trifluorometil-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B101	3-cloro-N- (4-ciclobutil-bencil) -N- [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -5-trifluorometil-benzamida	490,3 [ISP (M+H) ⁺]
B102	N- (4-ciclobutil-bencil) -3-fluoro-N- [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -5-trifluorometil-benzamida	474,1 [ISP (M+H) ⁺]
B103	3,5-dicloro-N- (4-ciclobutil-bencil) -N- [2- (4-fluoro-fenil) -etil] -benzamida	456,2 [ISP (M+H) ⁺]
B104	3,5-dicloro-N- [2- (4-cloro-fenil) -etil] -N- [4- (1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil) -bencil] -benzamida	586,1 [ISP (M+H) ⁺]
B105	3-cloro-N- [2- (4-cloro-fenil) -etil] -N- [4- (1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil) -bencil] -5-trifluorometil-benzamida	620,2 [ISP (M+H) ⁺]
B106	3-cloro-N- [2- (4-cloro-fenil) -etil] -N- [4- (1,1-dimetil-propil) -bencil] -2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B107	3-cloro-N- [2- (4-cloro-fenil) -etil] -N- [4- (1,1-dimetil-propil) -bencil] -5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B108	3,5-dicloro-N- [2- (4-cloro-fenil) -etil] -N- [4- (1,1-dimetil-propil) -bencil] -benzamida	488,1 [ISP (M+H) ⁺]

B109	3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	576,4 [ISP (M+H) ⁺]
B110	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B111	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B112	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B113	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	592,3 [ISP (M+H) ⁺]
B114	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B115	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B116	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	458,4 [ISP (M+H) ⁺]
B117	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]

B118	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B119	3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B120	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	490,2 [ISP (M+H) ⁺]
B121	3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B122	3,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B123	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B124	3-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B125	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	558,1 [ISP (M+H) ⁺]
B126	3-cloro-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	556,2 [ISP (M+H) ⁺]

B127	3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B128	3-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B129	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trifluorometil-bencil)-benzamida	520 [ISP (M+H) ⁺]
B130	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	536 [ISP (M+H) ⁺]
B131	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B132	3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	508,1 [ISP (M+H) ⁺]
B133	3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B134	3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B135	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]

B136	3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B137	3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B138	3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B139	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	542 [EI (M) ⁺]
B140	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	541 [EI (M) ⁺]
B141	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	560,2 [ISP (M+H) ⁺]
B142	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	593,1 [EI (M) ⁺]
B143	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	575,1 [EI (M) ⁺]
B144	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,1 [ISP (M+H) ⁺]

B145	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B146	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	527,0 [ISP (M+H) ⁺]
B147	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	576,2 [EI (M) ⁺]
B148	N-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	627,2 [EI (M) ⁺]
B149	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	543 [ISP (M+H) ⁺]
B150	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	561,2 [ISP (M+H) ⁺]
B151	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B152	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	561,2 [ISP (M+H) ⁺]

B153	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	550,3 [ISP (M+H) ⁺]
B154	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B155	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	444,4 [ISP (M+H) ⁺]
B156	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	409,2 [EI (M) ⁺]
B157	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	410,5 [ISP (M+H) ⁺]
B158	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,0 [ISP (M+H) ⁺]
B159	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	561,9 [ISP (M+H) ⁺]
B160	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B161	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,2 [ISP (M+H) ⁺]

B162	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,3 [ISP (M+H) ⁺]
B163	N-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-benzamida	554,1 [ISP (M+H) ⁺]
B164	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	520,4 [ISP (M+H) ⁺]
B165	N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	532,3 [ISP (M+H) ⁺]
B166	N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	572,3 [ISP (M+H) ⁺]
B167	N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B168	N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	550,4 [ISP (M+H) ⁺]
B169	N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	568,2 [ISP (M+H) ⁺]
B170	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida	574,4 [ISP (M+H) ⁺]

B171	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	554,3 [ISP (M+H) ⁺]
B172	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B173	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B174	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B175	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B176	3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	552 [ISP (M+H) ⁺]
B177	3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	570,3 [ISP (M+H) ⁺]
B178	N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	590,3 [ISP (M+H) ⁺]

Ejemplo 2: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

a) Preparación de N-[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-N-(4-

terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida:

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1, utilizando [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(4-terc-butil-bencil)-amina (S9-C43) y ácido 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. MS: 597,3 [ISP (M+H)⁺].

b) Preparación de N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida:

10 Una solución de 1,1 g de N-[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (1,84 mmol) en 50 ml de acetato de etilo se hidrogenó sobre 0,33 g de Pd/C-5%. Tras acabar la reacción, la suspensión se separó por filtración y se concentró al vacío para proporcionar 0,75 g de un material amorfo incoloro. MS: 508,4 [ISP (M+H)⁺].

Ejemplo 3: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-etil-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Se resuspendieron 285 mg de 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (0,6 mmol, Ejemplo B177), 44 mg de ácido etilbórico (1,75 mmol), 371 mg de fosfato de tri-potasio (0,05 mmol), 14 mg de triciclohexilfosfina y 6 mg de acetato de paladio en 2,3 ml de tolueno y 0,1 ml de agua, y se agitó a 100°C durante 3,5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con 4 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 95/ 5) para proporcionar 192 mg de un sólido amarillo. MS (ISP) 520,3
5 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-b: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-etil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejem-
10 plo B176). MS (ISP) 502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-c: N-(4-terc-butil-bencil)-3-etil-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B63). MS (ISP) 572,3
15 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-d: N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B63). 544,2 [ISP (M+H)⁺]
25

Ejemplo 3-e: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-propil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejemplo B176) y ácido n-propilbórico. 516,2 [ISP (M+H)⁺]

5 **Ejemplo 3-f: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-propil-benzamida**

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejemplo B177) y ácido n-propilbórico. 534,3 [ISP (M+H)⁺]

Ejemplo 3-g: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

15 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B178) y ácido etilbórico. 538,3 [ISP (M+H)⁺]

20 **Ejemplo 3-h: N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-3-propil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida**

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B178) y ácido n-propilbórico. 552,2 [ISP (M+H)⁺]

Ejemplo 4: N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3-terc-

**butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-3-cloro-2-fluoro-5-trifluoro-
metil-benzamida**

- a) Preparación de N-[2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-
5 trifluorometil-benzamida:

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1, utilizando [2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-(4-terc-butil-bencil)-amina (S9-C48) y ácido 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. MS: 654,4 [ISP (M+H)⁺].

- 10 b) Preparación de N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida:

Una solución de 182 mg de N-[2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-
15 fluoro-5-trifluorometil-benzamida (0,278 mmol) en 15 ml de acetato de etilo se hidrogenaron sobre 100 mg de Pd/C-5%. Tras acabar la reacción, la suspensión se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/
20 AcOEt, 90/10) para proporcionar 130 mg de un aceite viscoso incoloro. MS (ISP) 564 (M+H)⁺.

Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP).

La arterosclerosis y la enfermedad coronaria asociada
25 es la principal causa de muerte en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria está fuertemente correlacionada con ciertos niveles de lípidos en plasma. Los lípidos están transporta-

dos en la sangre por lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas es un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y una cubierta de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado).

5 Existen tres clases diferentes de lipoproteínas plasmáticas con diferente contenido de lípidos en el núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL) que es rica en colesterol esterificado (CE); lipoproteína de alta densidad (HDL) que es también rica en colesterol esterificado (CE); y la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en función de su diferente densidad de flotación o tamaño.

10

Los niveles altos de colesterol LDL (C-LDL) y triglicéridos tienen una correlación positiva, mientras que los niveles altos de colesterol HDL (C-HDL) tienen una correlación negativa con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

15

El metabolismo de la lipoproteína en plasma puede describirse como un flujo de colesterol entre el hígado y otros tejidos. La ruta del LDL corresponde con la secreción de VLDL desde el hígado para liberar colesterol mediante LDL a los tejidos. Cualquier alteración en el catabolismo del LDL puede llevar a la recaptación del exceso de colesterol en la pared de los vasos, formando células espumosas y arteriosclerosis. La ruta opuesta es la movilización de colesterol libre de los tejidos periféricos mediante el HDL para liberar colesterol en el hígado, para ser eventualmente excretado con la bilis. En humanos una parte significativa

20

25

tiva del colesterol esterificado (CE) se transfiere del HDL al VLDL, a través del LDL. Esta transferencia está mediada por una glicoproteína plasmática de 70.000 dalton, la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP).

5 Las mutaciones en el gen de la CETP que están asociadas con una deficiencia de CETP se caracterizan por resultar en niveles altos de colesterol HDL (>60 mg/dL) y riesgo cardiovascular reducido. Tales hallazgos son consistentes con estudios de inhibición mediada farmacológicamente de la
10 CETP en conejos, que apoya fuertemente la inhibición de la CETP como una aproximación terapéutica válida [Le Goff et al., Pharmacology & Therapeutics, 101:17-38 (2004); Okamoto et al., Nature, 406:203-207, 2000)].

No existen terapias totalmente satisfactorias para el
15 aumento del HDL. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero presenta varios problemas de tolerancia, lo que reduce el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa sólo aumenta el colesterol HDL de forma modesta (10-12%). Como resultado, existe la nece-
20 sidad médica significativa, no lograda, de encontrar un agente bien tolerado que pueda elevar de forma significativa los niveles de HDL en plasma. El resultado neto de la actividad de la CETP es una disminución del C-HDL y un aumento en el C-LDL. Este efecto sobre el perfil de lipopro-
25 teína se cree que es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Por lo tanto, inhibiendo la actividad de la CETP existe el potencial de invertir esta rela-

ción hacia un menor riesgo, y en última instancia, proteger frente a enfermedades coronarias y la mortalidad asociada.

Así, los inhibidores de la CETP son útiles como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por 5
10 reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

Además, los inhibidores de la CETP pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto 15
un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la 20
ACAT o un secuestrador de ácidos biliares.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como 25
medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia,

hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipidemia.

La invención, por lo tanto, también está relacionada con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se han definido anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o un adyuvante.

Además, la invención está relacionada con la utilización de los compuestos como se han definido anteriormente como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

En otra realización, la invención está relacionada con un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermeda-

des que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible un método para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

La invención también está relacionada con el uso de compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible el uso de los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de dislipidemia.

Además, la invención está relacionada con el uso de los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están mediadas

por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteïnemia, hipoalfalipoproteïnemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible el uso de los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

Además, los inhibidores de la CETP son útiles en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un sequestrador de ácidos biliares.

La invención, por lo tanto, también está relacionada con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se han definido anteriormente en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del

PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorpción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrador de ácidos biliares, así como un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención, además, está relacionada con el uso de compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorpción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrador de ácidos biliares para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, así como el uso de éstos en combinación para la preparación de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valio-

sas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína de transferencia del colesterol esterificado (CETP).

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La actividad de los inhibidores de la CETP se determinó utilizando un sistema de ensayo de tampones. La CETP parcialmente purificada transfirió colesterol esterificado marcado con radiactividad de partículas de HDL donador a partículas de LDL aceptor marcado con biotina. La reacción se paró mediante la adición de las cuentas acopladas a estreptavidina del ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Estas cuentas capturan las partículas biotiniladas del aceptor y se mide la radiactividad transferida. Se obtuvo el sistema de ensayo y se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Amersham Biosciences). La actividad inhibidora de los compuestos se determinó como un porcentaje de la actividad del control positivo, que contiene la CETP junto con las partículas del donador y aceptor. Se realizó una dilución seriada de los compuestos para determinar los valores de CI_{50} .

La actividad de los compuestos se midió posteriormente en presencia de plasma utilizando el mismo ensayo descrito anteriormente excepto que la fuente de CETP fue suero humano no deprivado de lipoproteína (LPDS). La actividad inhibidora de los compuestos se determinó como un porcentaje de la actividad del control positivo, que contiene todos los componentes del ensayo excepto el compuesto. Se realizó una

dilución seriada de los compuestos para determinar los valores de CI_{50} .

Bajo estas últimas condiciones de ensayo, los compuestos de la presente invención presentan valores de CI_{50} en el
5 rango de entre alrededor de 1 nM y alrededor de 100 μ M, por ejemplo, entre alrededor de 1 nM y alrededor de 1 μ M, por ejemplo, entre alrededor de 1 nM y alrededor de 200 nM. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	CI_{50} (nM)
Compuesto B3	66848
Compuesto B104	1248
Compuesto B108	409

10 La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula I se determinó en hámster utilizando el siguiente protocolo:

Los hámsteres dorados sirios macho (de 6 semanas de edad, 100-130 g) con una dieta de ingesta estándar recibieron los compuestos por la mañana por alimentación forzada
15 oral utilizando el vehículo apropiado, se les extrajo sangre 2 h después por extracción retro-orbital con anestesia por isoflurano y 7 h después se sacrificaron los animales. El plasma se separó de la sangre utilizando una centrifugación a baja velocidad y se midió la actividad de la CETP en
20 plasma utilizando el ensayo radioactivo de actividad de la CETP descrito anteriormente, con la excepción de que el LPDS se reemplaza con plasma diluido. La inhibición de la CETP *in vivo* se expresó como la actividad de la CETP que permanece en el plasma de los animales tratados comparado

con la actividad de la CETP en el plasma de los animales tratados con placebo.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípidos en plasma puede determinarse en los

5 hámsteres tras 7 días de administración diaria de los compuestos. Los hámsteres macho se aclimatan durante 3-4 días a recibir la comida como una pasta hecha de 10 g de dieta de ingestión y 10 g de agua diaria. Entonces, los compuestos se mezclan con esta pasta y se administra una porción

10 que contiene la cantidad adecuada de compuestos, cada mañana durante 7 días. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse por alimentación forzada utilizando el vehículo adecuado. Se extrajo sangre antes del tratamiento con los compuestos mediante extracción retro-orbital y tras el

15 tratamiento, en los animales sacrificados. El plasma de la sangre se separó mediante centrifugación a baja velocidad y se extrajeron los órganos seleccionados (por ejemplo el hígado, grasa, cerebro, etc.). Los efectos de los compuestos en los niveles de lípidos en plasma se determinaron midiendo el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL

20 y triglicéridos, utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany). El C-HDL, C-LDL y C-VLDL se cuantifican por ejemplo, utilizando una cromatografía de exclusión por tamaño en una columna

25 Superpose-6 utilizando el sistema SMART™ (Pharmacia). La distribución de lipoproteína se calculó asumiendo una distribución Gaussiana para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste a la curva no lineal de mínimos cuadrados

para calcular el área bajo la curva. Las muestras de plasma también se utilizaron para cuantificar la actividad de la CETP como se ha descrito anteriormente. La concentración de compuesto también se determinó en el plasma y los tejidos
5 seleccionados como el hígado, grasa, corazón, músculo y cerebro.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípidos en plasma también se determinó en hamsters alimentados con colesterol/ grasa. El protocolo es
10 idéntico al descrito anteriormente, con la excepción de que estos animales se alimentan con una dieta de ingesta enriquecida con grasa saturada al 10% (p/p) y colesterol al 0,05 % (p/p). Los animales recibieron esta dieta alta en grasa 2 semanas antes de iniciarse la administración de los
15 compuestos, y se continuó con esta dieta a lo largo del estudio. El pre-tratamiento de 2 semanas indujo un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en el plasma, lo que permite una mejor valoración de la disminución del C-LDL y triglicéridos.

20 La eficacia de los compuestos en su capacidad de aumentar de forma aguda el C-HDL puede valorarse en monos cynomolgus. Los animales se alimentaron con una dieta de mantenimiento estándar para primates. Los compuestos se formularon con el vehículo apropiado y se administraron a los
25 animales mediante alimentación forzada oral. Se extrajo sangre antes y tras diferentes intervalos de tiempo tras la administración de los compuestos (normalmente 30 min., 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h). Se separó el plasma de la sangre me-

diante una centrifugación a baja velocidad y se cuantificaron la actividad de la CETP y los lípidos en plasma. La potencia y eficacia de los compuestos pueden evaluarse mediante la medición del aumento del C-HDL tras la administración de una única dosis. En un modelo farmacodinámico tal pueden evaluarse tanto el alcance como la cinética del efecto farmacológico.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para su administración por vía enteral, parenteral o tópica. Estos pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina rígidas y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse, de un modo que será familiar para cualquier experto en la materia, convirtiendo los compuestos de fórmula I descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales transportadores adecuados no son sólo

los materiales transportadores inorgánicos, sino también los materiales transportadores orgánicos. Así por ejemplo, pueden utilizarse como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de 5 gelatina rígida, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo no son necesarios 10 transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados 20 para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de la celulosa. 25

Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión

osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes, agentes enmascarantes y antioxidantes se consideran adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede
5 variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, la edad y el estado individual del paciente y de la vía de administración, y por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso concreto. En pacientes adultos se considera una dosis diaria de entre
10 alrededor de 1 mg y alrededor de 1000 mg, especialmente entre alrededor de 1 mg y alrededor de 100 mg. En función de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente
15 alrededor de 0,1-500 mg, por ejemplo, 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Sin embargo, estos no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

20 Ejemplo A: Comprimidos recubiertos de película

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg

(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y mezcla con celulosa microcristalina, y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se
5 comprime para proporcionar los núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/ suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente mencionado.

Ejemplo B: Cápsulas

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

10 Los componentes se tamizan, se mezclan y se introducen en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C: Soluciones de inyección

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7

Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml
----------------------------------	--------------

Ejemplo D: Cápsulas de gelatina blandas

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol al 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (material seco)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Amarillo óxido de hierro	1,1 mg

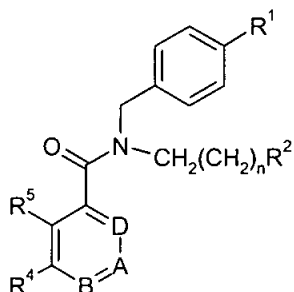
El ingrediente activo se disuelve en una fusión templada del resto de los ingredientes y la mezcla se introduce en las cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado.

- 5 Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

(I)



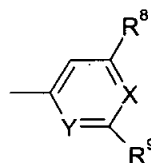
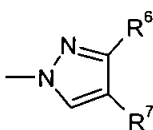
en el que

5 R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o (b)



10 en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

15 R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

20 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-

C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

10 D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

20 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo

C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es un grupo (a).

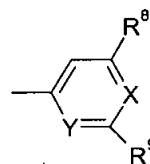
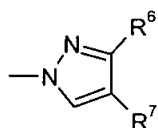
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es un grupo (b).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a) o (b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

5 A es CR¹⁰;

 B es CR¹¹ o N;

 D es CR³ o N;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

10 R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
15 halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

 y

20 n es 1, 2 o 3;

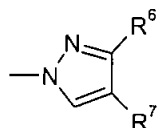
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

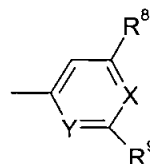
25 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

 R² es hidrógeno o un grupo

(a)



o (b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

10 Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, y R¹¹ no es hidrógeno;

A es N;

20 B es CR¹¹;

D es CR³;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando

al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

y

5 n es 1, 2 o 3;

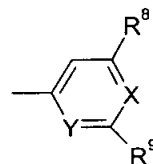
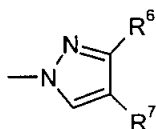
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

10 R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_1-C_6 ;

R^2 es hidrógeno o un grupo

(a) o (b)



15 en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo
20 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

Y es CH o N;

en el que X y Y no son N al mismo tiempo;

25 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-

C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
5 C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en
el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidróge-
no;

A es CR¹⁰;

B es CR¹¹ o N;

10 D es CR³;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-
C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en
15 el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidróge-
no;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando
al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

20 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no
son hidrógeno;

Y

n es 1, 2 o 3;

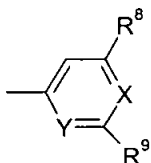
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis-
25 mos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en
el que

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² es un grupo

(b)



en el que

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, haloal-
5 quilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹²;

Y es CH;

R¹² es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

10 R⁴ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o halógeno;

A es CR¹⁰;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³;

R³ es hidrógeno;

15 R¹⁰ es haloalquilo C₁-C₆ o halógeno;

R¹¹ es hidrógeno;

Y

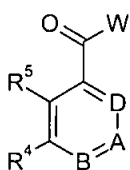
n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis-
20 mos.

9. Un proceso para la producción de un compuesto de
fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende
la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula
II

25

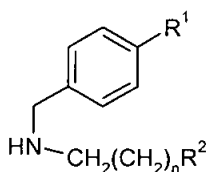
(II)



en el que R⁴, R⁵, A, B y D tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y W es hidroxilo, OLi, ONa, OK o halógeno,

5 con un derivado de amina secundaria, un compuesto de fórmula III

(III)



en el que R¹, R² y n presentan los significados que se han definido en la reivindicación 1 y opcionalmente, la
10 conversión de los compuestos resultantes en una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 así como un transportador y/o adyuvante farmacéutica-
15 mente aceptable.

11. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.

12. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 8 para su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

13. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 8 para su utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.

14. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de
5 enfermedades mediadas por la CETP, que comprende la administración a un ser humano o un animal de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. La utilización de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la obtención de
10 un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.

16. Los nuevos compuestos, procesos y métodos, así como la utilización de tales compuestos sustancialmente como se ha descrito hasta aquí.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-07-21-526
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 23599

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 03-01-2007 (día tres de enero de dos mil siete)

Oblea notarial.

Leg. Prot. 2007 No. 2

(firma: Ilegible)

Notario Público

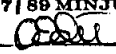
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como (ilegible)
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

5. en Basilea
6. el 4 de enero de 2007
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea
8. No. 116/179
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de Estado,
Ciudad de Basilea
10. Firma: (ilegible)
Heidi Fischer

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

NITA ESCOBAR DETAMAYO

794014
CANCILLERIA APARE-
DOCUMENTO
AS FOLIO 116/179

MINIS-
RELACION-
2008 JUL 10 12:13
JEFE DE L-
BOGOL-


Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Aurelia Conte, química, ciudadana británica
Martinsgasse 8
CH-4051 Basilea, Suiza

Holger Kuehne, químico, ciudadano alemán
Albert-Richter-Strasse 2
D-79540 Loerrach, Alemania

Thomas Luebbers, químico, ciudadano alemán
Talweg 10a
D-79540 Loerrach, Alemania

Patrizio Mattei, químico, ciudadano suizo
Doernliweg 33
CH-4125 Riehen, Suiza

Cyrille Maugeais, biólogo, ciudadano francés
16, rue des Carrières
F-68100 Mulhouse, Francia

Werner Mueller, asistente de laboratorio, ciudadano suizo
Im Augarten 10
CH-4147 Aesch BL, Suiza

Philippe Pflieger, químico, ciudadano francés
1, rue du Vignoble
F-68130 Schwoben, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de benzamidas y heteroarenos

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
23599 EP	07.02.2006	06101370.2

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal,

Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere notariación

Firmado en Basilea, Suiza el 13 de diciembre de 2006

(firma: ilegible)	Aurelia Conte
(firma: ilegible)	Holger Kuehne
(firma: ilegible)	Thomas Luebbers
(firma: ilegible)	Patrizio Mattei
(firma: ilegible)	Cyrille Maugeais
(firma: ilegible)	Werner Mueller
(firma: ilegible)	Philippe Pflieger

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Aurelia Conte, química

Holger Kuehne, químico
Thomas Luebbers, químico
Patrizio Mattei, químico
Cyrille Maugeais, biólogo
Werner Mueller, asistente de laboratorio
Philippe Pflieger, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 27 DIC 2006
No. 19676

(firma: ilegible)
Ruedi Eggs

Cancillería de Estado
Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de julio de 2008, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the copy entitled Assignment is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

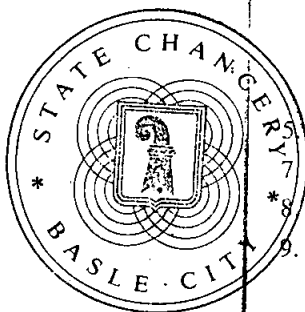
Basel/Swit

this 03-01-2007 (third day of January two thousand and seven)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2007 No. 2



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document
2. is signed by *Dr. P. Kuster*
3. in his/her function as *Notar*
4. and certified by the seal of the *Genève*

Certified

6. on *4. Jan. 2007*

7. in Basel (Bâle)

8. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

no. *ME 175*

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer
Heidi Fischer

Assignment

I/WE, the undersigned

Aurelia Conte, chemist, a British citizen
Martinsgasse 8
CH-4051 Basel, Switzerland

Holger Kuehne, chemist, a German citizen

~~Ritterstrasse 85~~

~~D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany~~

Albert-Richter-Strasse 2
D-79540 Loerrach, Germany

Thomas Luebbers, chemist, a German citizen

Talweg 10a

D-79540 Loerrach, Germany

Patrizio Mattei, chemist, a Swiss citizen

Doernliweg 33

CH-4125 Riehen, Switzerland

Cyrille Maugeais, biologist, a French citizen

16, rue des Carrières

F-68100 Mulhouse, France

Werner Mueller, laboratory assistant, a Swiss citizen

Im Augarten 10

CH-4147 Aesch BL, Switzerland

Philippe Pflieger, chemist, a French citizen

1, rue du Vignoble

F-68130 Schwoben, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Benzamide and heteroarene derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23599 EP	07.02.2006	06101370.2

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

748

Signed at Basel, Switzerland on December 13, 2006

<u>Aurelia Conte</u>	Aurelia Conte
<u>Holger Kuehne</u>	Holger Kuehne
<u>Thomas Luebbbers</u>	Thomas Luebbbers
<u>Patrizio Mattei</u>	Patrizio Mattei
<u>Cyrille Maugeais</u>	Cyrille Maugeais
<u>Werner Mueller</u>	Werner Mueller
<u>Philippe Pflieger</u>	Philippe Pflieger

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Aurelia Conte, chemist
Holger Kuehne, chemist
Thomas Luebbbers, chemist
Patrizio Mattei, chemist
Cyrille Maugeais, biologist
Werner Mueller, laboratory assistant
Philippe Pflieger, chemist

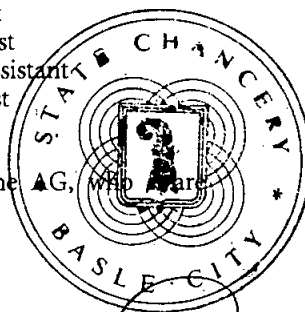
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 27. Dez. 2006

No. 19676

Roland Egli

State Chancery of the
Canton of Basle-City



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077501- -00000-0000

Fecha: 2008-07-25 16:42:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 22
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

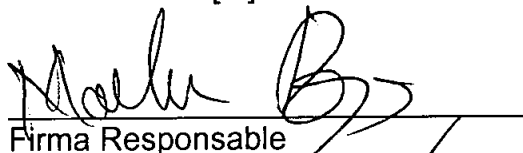
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 25 de Julio de 2008

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 147

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN - LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	8 77501
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/050811
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6834
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

25 SET. 2008

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

adpall