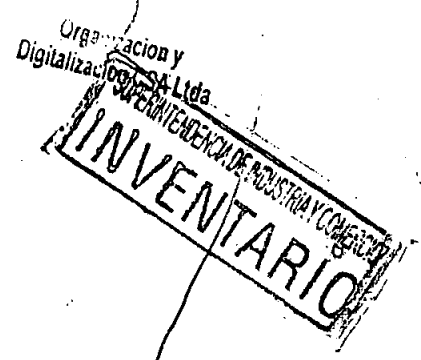




Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-78394

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO BENCIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE ANDROGENO SELECTIVO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 235/12

AGLK 31/422 31/411

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BÉLGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



No. 08-078394- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:59:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/060883**

Fecha **23 de enero de 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2007/087518 A3**

Fecha **2 de agosto de 2007**

6 **TÍTULO (54)** **BENCIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE ANDROGENO SELECTIVOS.**

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 235/12

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
24 de enero de 2006

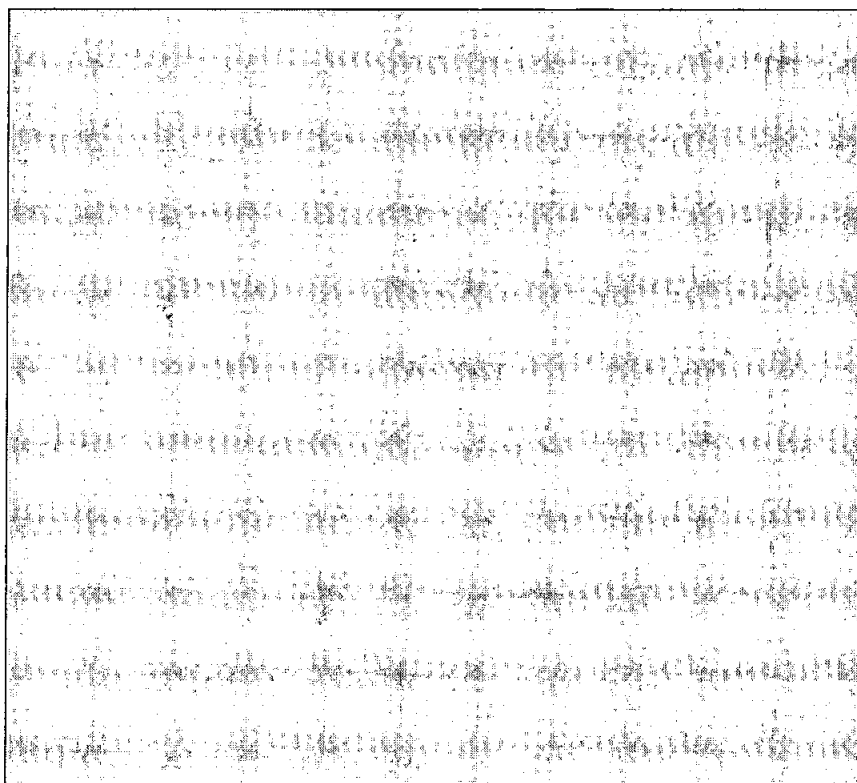
(31) Número de Solicitud
60/761,548

9 **Comprobante de pago No. 08 - 59,027**

Fecha 23 de julio de 2008

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Notificación de la inclusión de un nuevo inventor.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 59,027
FECHA : JULIO 23 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-078394- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:59:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693136	23/07/2008	50,740,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	501,000.00
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. _____

P-1383

ANEXOS

INVENTORES

1.)

VERNON, JR., Alford C. ✓

(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776,
Spring House, Pennsylvania 19477, Estados Unidos de América);

2.)

LANTER, James C. ✓

(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development 665 Stockton Drive, Exton,
Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América);

3.)

NG, Raymond A. ✓

(AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 30004, Estados Unidos de América).

4.)

SUI, Zhihua ✓

(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC 665 Stockton Drive, Exton,
Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a derivados de bencimidazol
2-sustituidos novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su
5 uso en el tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por el receptor
de andrógeno.

10

15

20 JJ

P08/1259F

**BENCIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE
RECEPTOR DE ANDROGENO SELECTIVOS**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a derivados de bencimidazol 2-sustituidos novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por el receptor de andrógeno. Muy particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, an||dropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, como un incrementador de libido, como un contraceptivo masculino, como un incrementador de rendimiento masculino y/o para reemplazo muscular en recuperación de quemaduras.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Los andrógenos son las hormonas esteroideas anabólicas de los animales, que controlan la masa muscular y esquelética, la maduración del sistema reproductor, el desarrollo de características sexuales secundarias y el mantenimiento de fertilidad en hombres. En las mujeres, la testosterona es

convertida a estrógeno en la mayoría de los tejidos objetivo, pero los andrógenos mismos pueden jugar un papel en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El principal andrógeno encontrado en el suero es la testosterona, y éste es el compuesto efectivo en tejidos tales como los testículos y la pituitaria. En la próstata y la piel, la testosterona es convertida a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) por la acción de 5 α -reductasa. DHT es un andrógeno más potente que la testosterona debido a que se une más fuertemente al receptor de andrógeno.

Igual que todas las hormonas esteroideas, los andrógenos se unen a un receptor específico dentro de las células de tejidos objetivo, en este caso el receptor de andrógeno. Este es un miembro de la familia de factor de transcripción de receptor nuclear. La unión de andrógeno al receptor lo activa y hace que se una a sitios de unión a ADN adyacentes a genes objetivos. De ahí, interactúa con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gene. Por lo tanto, a través de su receptor, los andrógenos causan cambios en la expresión de genes en las células. Estos cambios finalmente tienen consecuencias sobre la producción metabólica, diferenciación o proliferación de las células que son visibles en la fisiología del tejido objetivo.

Aunque los moduladores de la función del receptor de andrógeno se han utilizado clínicamente por algún tiempo, tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J.T., Dobs, A.S., *J. Clin Endocrinol Metab* (2001), 86, pp5108-5117; Shahidi, N.T., *Clin Therapeutics*, (2001), 23,

pp1355-1390), como no esteroideos (Newling, D.W., *Br. J. Urol.*, 1996, 77 (6), pp 776-784) tienen desventajas significativas relacionadas con sus parámetros farmacológicos, incluyendo ginecomastia, sensación dolorosa de la mama y hepatotoxicidad. Además, se han observado en pacientes que las

5 interacciones fármaco-fármaco reciben terapia de anticoagulación usando cumarinas. Finalmente, los pacientes con sensibilidades a la anilina podrían ser comprometidos por los metabolitos de antiandrógenos no esteroideos.

Agonistas y antagonistas no esteroideos del receptor de andrógeno son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos y

10 enfermedades. Muy particularmente, los antagonistas del receptor de andrógeno se podrían utilizar en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. Los agonistas del receptor de andrógeno se podrían utilizar en contracepción masculina, incremento de rendimiento

15 masculino, así como en el tratamiento de cáncer, SIDA, caquexia, y otros trastornos. Además, los agonistas del receptor de andrógeno son útiles para promover la recuperación de quemaduras (Murphy, K.D., Suchmore, T., Micak, R. P., Chinkes, D.L., Klein, G. L., Herndon, D.N., *Effects of long-term oxandrolone administration in severely burned children*, Surgery, (2004),

20 136(2), pp 219- 224).

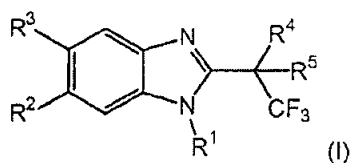
No obstante, existe la necesidad de antagonistas no esteroideos de molécula pequeña del receptor de andrógeno. Ahora se describirá una serie novedosa de derivados de bencimidazol 2-sustituidos útiles como

moduladores de receptor de andrógeno.

BREVE DESCRPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula

(I)



10 en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)-(alqueno de C_{2-4})$, $-(CH_2)-(alquino de C_{2-4})$, alquilo inferior fluorado, $-(alquilo inferior)-CN$, $-(CH_2)-heteroarilo$, $-(CH_2)-arilo$, $-SO_2-(alquilo inferior)$, $-SO_2-(fenilo)$, $-SO_2-(tolilo)$, $-(CH_2)-(alquilo inferior fluorado)$, $-(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior)$, $-(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior)$, $-(alquilo inferior)-S(O)_{0-2}-(alquilo inferior)$ y $-(alquilo inferior)-O-Si(CH_3)_2(t-butilo)$;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior halógeno-sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior halógeno-sustituido, ciano, nitro, amino, alquilo inferioramino, di(alquilo inferior)amino, $-C(O)-(alquilo inferior)$, $-C(O)-(alcoxi inferior)$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-S(O)_{0-2}-(alquilo inferior)$, $-SO_2-NR^A R^B$, $-N(R^A)-C(O)-(alquilo inferior)$ y $-N(R^A)-C(O)-(alquilo inferior halógeno-sustituido)$;

en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo, arilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-4})\text{-arilo}$, heteroarilo y $-(\text{alquilo de } C_{2-4})\text{-heteroarilo}$;

5 en donde el alquenilo o alquinilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, $NR^E R^F$, $NR^E\text{-C(O)-alquilo inferior}$ y fenilo; en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo inferior; y en donde el fenilo
10 (sustituyente en el alquenilo o alquinilo) es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, $(\text{alquilo inferior})\text{amino}$ y $\text{di}(\text{alquilo inferior})\text{ amino}$;

en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un
15 grupo sustituyente es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior fluorado, alcoxi inferior fluorado, fenoxi, ciano, nitro, $NR^C R^D$ y $-(\text{alquilo inferior})\text{-}NR^B R^C$, $\text{-C(O)-}(\text{alquilo inferior})$, $\text{-C(O)-}(\text{alcoxi inferior})$, $\text{-C(O)-}NR^C R^D$, $\text{-N(R}^C\text{)-C(O)-}(\text{alquilo inferior})$, $\text{-N(R}^C\text{)-C(O)-}(\text{alquilo inferior halógeno-sustituido})$, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alquilo inferior)}$ y $\text{-SO}_2\text{-}NR^C R^D$; en donde cada R^C y R^D se selecciona
20 independientemente de hidrógeno o alquilo inferior;

R^5 es OR^6 ; en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, alquilo inferior y -C(O)-(alquilo inferior);

alternativamente, R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-pirrolidinilo, 2-tetrahidro-furanilo, 2-(2,5-dihidro-1H-pirrolilo), 2-
 5 (2,5-dihidro-furanilo), 2-imidazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 2-[1,3]dioxolanilo, 2-piperidinilo, 6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-tetrahidropiranilo, 6-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-(hexahidro-pirimidinilo), 2-[1,3]oxazinanilo y 2-[1,3]dioxanilo;

en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituida con
 10 uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, -(alquilo inferior)-OH y -(alquilo inferior)-(halógeno);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los
 15 compuestos descritos aquí. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha al mezclar cualquiera de los compuestos descritos aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención está un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos aquí y un
 20 vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención la ilustran métodos de tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por el receptor de andrógeno que comprenden administrar a un sujeto que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente

efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos aquí.

Un ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno modulado por receptor de andrógeno seleccionado del grupo que
5 consiste de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, libido disminuida, contracepción masculina, o para rendimiento
10 masculino incrementado o para reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos aquí.

Otro ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un
15 trastorno modulado por receptor de andrógeno seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de próstata, BPH, hirsutismo, alopecia, cáncer de mama, acné y contracepción masculina, que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos aquí.

20 Otro ejemplo de la invención es un método de tratamiento de un trastorno modulado por receptor de andrógeno seleccionado del grupo que consiste de anorexia, SIDA, caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, libido disminuida,

rendimiento masculino incrementado, y reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos aquí.

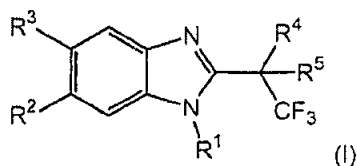
5 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna (BPH), (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, (j) andropausia, (k) osteopenia, (l) osteoporosis, (m) 10 disfunción sexual femenina, (n) disfunción sexual masculina, (o) libido disminuida, para (p) contracepción masculina, para (q) rendimiento masculino incrementado o para (r) reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, en un sujeto que necesita el mismo.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuesto de la fórmula (I)

20



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define aquí. Los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de

receptor de andrógeno selectivos para el tratamiento de trastornos mediados por lo menos por un receptor de andrógeno seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, 5 disfunción sexual masculina y libido disminuida, o para contracepción masculina, para rendimiento masculino incrementado o para reemplazo muscular en recuperación de quemaduras.

Preferiblemente, el trastorno modulado por lo menos por un receptor de andrógeno se selecciona del grupo que consiste de caquexia, 10 andropausia, osteoporosis, osteopenia y reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, more preferiblemente, el trastorno mediado por lo menos por un receptor de andrógeno se selecciona del grupo que consiste de caquexia, andropausia, osteoporosis y osteopenia.

15 En una modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son antagonistas de un receptor de andrógeno. En otra modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son agonistas de un receptor de andrógeno. En otra modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la 20 fórmula (I) que presentan agonismo y antagonismo selectivo de tejido de un receptor de andrógeno.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son útiles para el tratamiento de cáncer de

próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. En otra modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son útiles para contracepción masculina, incremento de rendimiento masculino, y/o para el
 5 tratamiento de cáncer, SIDA, caquexia, y/o para promover reemplazo muscular en recuperación de quemaduras.

En una modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-CN, -(CH₂)-(alquenilo de C₂₋₄), -(CH₂)-(alquinilo de C₂₋₄), alquilo inferior fluorado, -(CH₂)-
 10 heteroarilo, -(CH₂)-arilo, -(CH₂)-(alquilo inferior fluorado), -(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior), -(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior), y -(alquilo inferior)-O-Si(CH₃)₂(t-butilo).

En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-CN, -(CH₂)-
 15 heteroarilo, -(CH₂)(alquenilo de C₂₋₄), -(CH₂)-(alquinilo de C₂₋₄), -(alquilo inferior)-C(O)O-(alquilo inferior) y -(alquilo inferior)-O-Si(CH₃)₂(t-butilo). En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, ciano-metilo-, 2-piridil-metilo-, alilo, 1-propin-3-ilo, metoxi-carbonil-metilo- y t-butil-dimetil-sililoxi-etilo.

20 En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, ciano-metilo-, 2-piridil-metilo-, alilo, 1-propin-3-ilo, metoxi-carbonil-metilo- y t-butil-dimetil-sililoxi-etilo-. En otra modalidad de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste

de hidrógeno, etilo, ciano-metilo-, alilo y 1-propin-3-ilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior. En otra modalidad de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En otra modalidad de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior halógeno-sustituido, ciano, nitro, amino, alquilo inferior amino, di(alquilo inferior)amino, $-C(O)-$ (alquilo inferior), $-C(O)-$ (alcoxi inferior), $-C(O)-NR^A R^B$, $-N(R^A)-C(O)-$ (alquilo inferior) y $-N(R^A)-C(O)-$ (alquilo inferior halógeno-sustituido); en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente de hidrógeno metilo o etilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno ciano y alquilo inferior halógeno-sustituido. En otra modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de cloro, trifluorometilo y ciano. En otra modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 son cada uno cloro;

En otra modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior halógeno-sustituido. En otra modalidad de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo.

En una modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo. En una modalidad de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y ciano. En otra modalidad de la presente invención, R^3 es cloro.

5 En una modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo, arilo, $-(\text{alquilo de } C_{2-4})\text{-arilo}$, heteroarilo y $-(\text{alquilo de } C_{2-4})\text{-heteroarilo}$; en donde el alquenilo o alquinilo es opcionalmente sustituido con uno a dos (preferiblemente uno) sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno

10 hidroxí, carboxi, ciano, nitro, $NR^E R^F$, $NR^E\text{-C(O)-alquilo inferior}$ y fenilo; en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo inferior; y en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno a dos (preferiblemente uno) sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, carboxi,

15 ciano, nitro, amino, $(\text{alquilo inferior})\text{amino}$ y $\text{di}(\text{alquilo inferior})\text{ amino}$; y en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes (preferiblemente uno) independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno hidroxí, carboxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior fluorado, alcoxi

20 inferior fluorado, fenoxi, ciano, nitro, $NR^C R^D$, $-(\text{alquilo inferior})\text{-}NR^B R^C$, $\text{-C(O)-}(\text{alquilo inferior})$ y $\text{-C(O)-}(\text{alcoxi inferior})$; y en donde cada R^C y R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo inferior. En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste

de alquenilo, alquinilo y arilo; en donde el arilo es opcionalmente sustituido como se define aquí. En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo y alquinilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, (-)-vinilo, alilo, (+)-alilo, (-)-alilo, 2-metil-
 5 alilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo, E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 2-carboxi-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil-2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo), isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo), 1-buten-4-ilo, 1-
 10 propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo, 1-hidroxi-2-propin-3-ilo, 1-fenil-1-propin-3-ilo, 2-buten-4-ilo y fenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, alilo, (+)-alilo, (-)-alilo, 2-metil-alilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo, E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-
 15 3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil-2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo, isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 1-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo y fenilo. En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, alilo, Z-2-propen-3-ilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 1-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo y (-)-1-propin-3-ilo. En
 20 otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de isopropenilo, Z-2-propen-3-ilo y (+)-vinilo.

En una modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del

grupo que consiste de alquenilo, alquinilo y arilo; en donde el alquenilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxi y fenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, (-)-vinilo, alilo, (+)-alilo, (-)-alilo, 2-metilalilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo, E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 2-carboxi-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil-2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo), isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-1-propin-3-ilo, 1-hidroxil-2-propin-3-ilo, 1-fenil-1-propin-3-ilo, 2-buten-4-ilo y fenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de isopropenilo, Z-2-propen-3-ilo y (+)-vinilo.

En una modalidad de la presente invención, R^5 es OR^6 ; en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, -C(O)-metilo y -C(O)-etilo. En otra modalidad de la presente invención, R^5 es OH.

En una modalidad de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-pirrolidinilo, 2-tetrahydro-furanilo, 2-(2,5-dihidro-1H-pirrolilo), 2-(2,5-dihidro-furanilo), 2-imidazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 2-[1,3]dioxolanilo, 2-piperidinilo, 6-(1,2,3,6-tetrahydro-piridinilo), 2-(1,2,3,6-tetrahydro-piridinilo), 2-tetrahidropiranilo, 6-(3,6-dihidro-2H-piranilo),

2-(3,6-dihidro-2H-pirani), 2-(hexahidro-pirimidin), 2-[1,3]oxazinanilo y 2-[1,3]dioxanilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente uno a dos, muy preferiblemente un sustituyente) independientemente seleccionado del grupo que consiste de
5 -(alquilo de C₁₋₂)-OH y -(alquilo de C₁₋₂)-halógeno.

En otra modalidad de la presente invención, R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-
10 oxazolidinilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (preferiblemente uno a dos, muy preferiblemente one sustituyente) independientemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, y -(alquilo de C₁₋₂)-halógeno.

En otra modalidad de la presente invención, R⁴ y R⁵ se toman
15 junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]- dioxolanilo, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo.

En otra modalidad de la presente invención, R⁴ y R⁵ se toman
20 junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo y 2-tetrahidrofuranilo. En otra modalidad de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar 2-[1,3]dioxalanilo.

Modalidades adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en donde los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas aquí (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define aquí.

Modalidades adicionales de la presente invención incluyen cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos listados en los cuadros 1-2 siguientes.

Los compuestos representativos de la presente invención son como se lista en el cuadro 1 a 2 siguientes. A menos que se indique otra cosa, en donde un centro estereogénico está presente en el compuesto listado, el compuesto se preparó como una mezcla de estéreo-configuraciones. En donde un centro estereogénico está presente, las designaciones (+)- y (-)- indican que la estéreo-configuración exacta del centro no se ha determinado, pero la dirección de la rotación óptica se ha determinado.

CUADRO 1

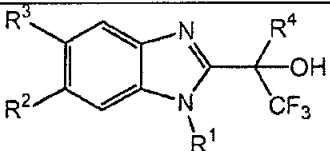
Compuestos representativos de la fórmula (I)

5

10

15

20

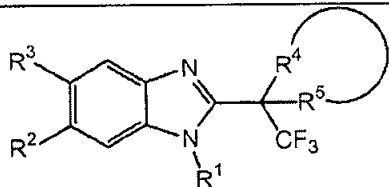
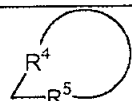
				
No. de ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	cloro	cloro	alilo
2	H	cloro	cloro	1-propin-3-ilo
3	H	cloro	cloro	propa-1,2-dien-3-ilo
4	H	cloro	cloro	vinilo
6	H	cloro	cloro	3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo
8	H	cloro	cloro	2-propin-3-ilo
9	H	cloro	cloro	isopropenilo
10	H	cloro	cloro	fenilo
13	H	cloro	cloro	2-metil-alilo
14	H	cloro	cloro	2-metil-2-propen-3-ilo
15	H	cloro	cloro	z-2-propen-3-ilo
16	H	cloro	cloro	e-2-propen-3-ilo
17	H	cloro	cloro	1-hidroxi-2-propen-3-ilo
23	H	cloro	cloro	(+)-alilo
24	H	cloro	cloro	(-)-alilo
25	H	cloro	cloro	3,3-dimetil-1-propen-3-ilo
26	H	cloro	cloro	3-metil-1-propen-3-ilo
27	H	cloro	cloro	2-carboxi-1-propen-3-ilo
28	H	cloro	cloro	3-fenil-1-propen-3-ilo
31	H	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-ilo
32	H	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-ilo
33	H	cloro	cloro	2-butin-1-ilo
34	H	cloro	cloro	1-fenil-1-propin-3-ilo
35	metilo	cloro	cloro	1-propin-3-ilo
36	metilo	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-ilo
37	metilo	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-ilo
38	H	trifluorometilo	ciano	alilo
39	H	trifluorometilo	ciano	1-propin-3-ilo
40	H	cloro	cloro	1-buten-4-ilo
41	H	trifluorometilo	ciano	3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo

42	H	cloro	cloro	2,3-dimetil-2-propen-3-ilo
43	H	cloro	cloro	(+)-vinilo
44	H	cloro	cloro	(-)-vinilo
62	H	cloro	cloro	3-etil-propa-1,2-den-3-ilo

5

CUADRO 2
Compuestos representativos de la fórmula (I)

10

				
No. de ID	R ¹	R ²	R ³	
45	H	cloro	cloro	2,5-dihidro-furanilo
46	H	cloro	cloro	2-tetrahidro-furanilo
47	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
48	2-piridil-metilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
49	H	cloro	cloro	2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo)
50	H	cloro	cloro	2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo)
51	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxanilo
52	metilo	cloro	cloro	2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo)
53	ciano-metilo	cloro	cloro	2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo)
54	1-propin-3-ilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
55	alilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
56	etilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
57	metoxi-carbonil-metilo-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo
58	t-butil-dimetil-sililoxi-etilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanilo

20

59	H	trifluoro-metilo	ciano	2-[1,3]dioxolanilo
60	H	cloro	cloro	2-imidazolidinilo
61	H	cloro	cloro	2-oxazolidinilo

Como se usa aquí, "halógeno" significa cloro, bromo, flúor y
5 yodo.

Como se usa aquí, el término "alquilo" ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique
10 otra cosa, "inferior" cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa aquí, el término "alquenilo", ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono recta o ramificada, en donde la cadena de carbono contiene por lo menos uno,
15 preferiblemente uno a dos, muy preferiblemente un doble enlace. Por ejemplo, los radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a alilo, 1-propen-3-ilo, 1-buten-4-ilo, propa-1,2-dien-3-ilo, y similares. A menos que se indique otra cosa, "inferior" cuando se usa con alquenilo significa una composición de cadena de carbono de 2-4 átomos de carbono.

20 Como se usa aquí, el término "alquinilo" ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas de carbono recta o ramificada, en donde la cadena de carbono contiene por lo menos uno, preferiblemente uno a dos, muy preferiblemente un triple enlace. Por ejemplo,

los radicales alquínilo incluyen, pero no se limitan a vinilo, 1-propin-3-ilo, 2-butin-4-ilo, y similares. A menos que se indique otra cosa, "inferior", cuando se usa con alquínilo, significa una composición de cadena de carbono de 2-4 átomos de carbono.

- 5 Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo halógeno-sustituido" o "alquilo inferior halógeno-sustituido" significa cualquier grupo alquilo o alquilo inferior como se definió antes sustituido con por lo menos un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br, muy preferiblemente F o Cl, muy
10. preferiblemente aún F. De manera similar, como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo fluorado" o "alquilo inferior fluorado" significa cualquier grupo alquilo o alquilo inferior como se definió antes sustituido con por lo menos un átomo de fluoro. Ejemplos adecuados incluyen pero no se limitan a $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, y similares.
- 15 Preferiblemente, el alquilo fluorado o alquilo inferior fluorado es $-CF_3$.

 Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, "alcoxi" denotará un radical oxígeno del éter de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

- 20 Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi halógeno-sustituido" o "alcoxi inferior halógeno-sustituido" significa cualquier grupo alcoxi o alcoxi inferior como se definió antes sustituido con por lo menos un átomo halógeno seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br

o I, preferiblemente F, Cl o Br, muy preferiblemente F o Cl, muy preferiblemente aún F. De manera similar, como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi fluorado" o "alcoxi inferior fluorado" significa cualquier grupo alcoxi o alcoxi inferior como se definió antes
5 sustituido con por lo menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen pero no se limitan a - OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Preferiblemente, el alcoxi fluorado o alcoxi inferior fluorado es -OCF₃.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo,
10 naftilo, y similares.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, "heteroarilo" denota cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente
15 uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del
20 grupo que consiste de O, N y S. El grupo heteroarilo se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal manera que el resultado sea una estructura estable.

Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se

limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, 5 isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares.

Como se usa aquí, la notación "*" denota la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo particular es "sustituido" (v.gr., alquenilo, arilo, 10 heteroarilo, etc), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, muy preferiblemente de uno a tres sustituyentes, muy preferiblemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

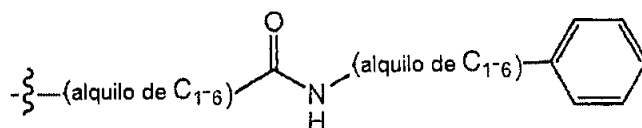
Con referencia a sustituyentes, el término "independientemente" 15 significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes uno de otro.

Para proveer una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que ya sea que el término 20 "aproximadamente" se use explícitamente o no, cada cantidad dada aquí se refiere al valor dado real, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente sería inferido con base en la experiencia en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales

y/o de medición para dicho valor dado.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término "grupo protector de nitrógeno" significa un grupo que se puede unir a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que sea fácilmente removido después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a carbamatos - grupos de la fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas - grupos de la fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$ en donde R'' es por ejemplo toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic
Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de la descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-(alquilo de C_1-C_6)-aminocarbonilo-(alquilo de C_1-C_6)" se refiere a un grupo de la fórmula.



Abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los esquemas y ejemplos, son como sigue:

	SIDA	= Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
	AR	= Receptor de andrógeno
5	BPH	= Hiperplasia prostática benigna
	n-BuLi	= n-Butil-Litio
	DCM	= Diclorometano
	DHT	= 5 α -Dihidrotestosterona
	DMF	= N,N-Dimetilformamida
10	DMSO	= Sulfóxido de dimetilo
	Et ₂ O	= Eter dietílico
	EtOAc	= Acetato de etilo
	CLAP	= Cromatografía de líquidos de alta presión
	RMN	= Resonancia magnética nuclear
15	PPTS	= p-Toluensulfonato de piridinio
	pTsOH	= Acido p-toluensulfónico
	TBAHS o Bu ₄ NHSO ₄	= Sulfato ácido de tetra-n-butilamonio
	TEMPO	= 2,2,6,6,-Tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre
	THF	Tetrahidrofurano

20 Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término un "modulador de andrógeno" significa cualquier compuesto que presenta actividad agonista y/o antagonista selectiva de tejido. Por ejemplo, un modulador de andrógeno puede ser un compuesto que presenta actividad

agonista en tejido muscular y actividad antagonista en tejido de próstata (v.gr., para el tratamiento de caquexia). Además, un modulador de andrógeno puede ser un compuesto que presenta cantidades variables de actividad agonista o antagonista dependiendo del tipo de tejido.

5 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente aún un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de active compuesto o agente farmacéutico
10 que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

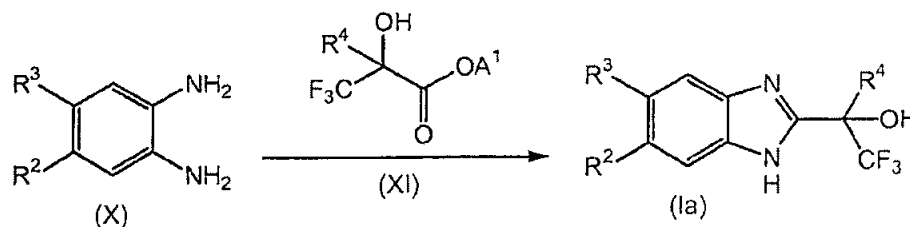
Como se usa aquí, el término "composición" abarca un producto
15 que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

En donde los compuestos de conformidad con esta invención
20 tienen por lo menos un centro quiral, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, puede existir adicionalmente como diastereómeros. Cabe entender que todos esos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados dentro del alcance de

la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que sean incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también son abarcados dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno y R^5 es OH se pueden preparar de conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 1.

ESQUEMA 1

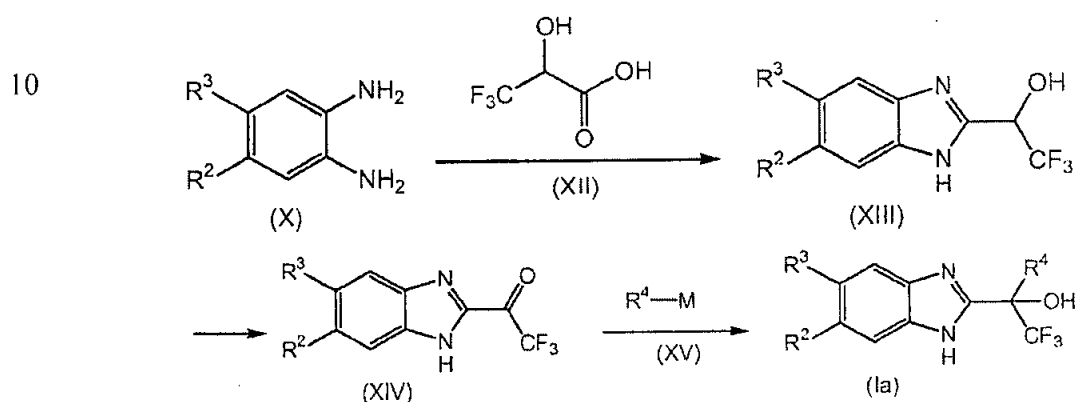


Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XI), en donde A^1 es alquilo inferior, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un ácido de Lewis tal como $AlCl(CH_2CH_3)_2$, $Al(CH_3)_3$, $TiCl_4$, y similares, en un solvente orgánico tal como tolueno, xilenos, y similares, a una temperatura mayor que aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura

de aproximadamente 80°C, muy preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno y R⁵ es OH alternativamente se pueden preparar de conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 2 siguiente.

ESQUEMA 2



15

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XII), en presencia de un ácido tal como HCl, H₂SO₄, HBr, y similares, en agua; o en presencia de ácido polifosfórico (PPA), en forma pura (es decir, en ausencia de solvente adicional); a una temperatura mayor que aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula

20

(XIII).

El compuesto de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente oxidante adecuadamente seleccionado, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XIII) se puede hacer reaccionar con una mezcla de blanqueador y TEMPO, en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como TBAHS, en presencia de a sal tal como KBr, en una mezcla de dos fases de agua y solvente orgánico (tal como acetato de etilo, DCM, y similares), para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XIII) se puede hacer reaccionar con una mezcla de CrO_3 y H_2SO_4 en un solvente tal como agua, DCM, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Alternativamente aún, el compuesto de la fórmula (XIII) se puede hacer reaccionar con peryodinano de Dess-Martin, en un solvente orgánico tal como DCM, benceno, y similares, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV).

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (XIV) se seca para remover cualquier agua hidratada/cualquier componente hidratado.

El compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XV), en donde M es MgCl, MgBr, Mgl o Li, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Por ejemplo, en donde el compuesto de la fórmula (XV) M es MgCl, MgBr, Mgl o Li, el compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar

con el compuesto de la fórmula (XV), en un solvente orgánico anhidro tal como THF, éter dietílico, y similares, preferiblemente a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente, muy preferiblemente, a aproximadamente 0°C, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Alternativamente, en donde el compuesto de la fórmula (XV) M es Br, el compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XV), en presencia de un metal, en una mezcla de una solución acuosa de pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 4, preferiblemente a pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, y un solvente orgánico tal como acetato de etilo, DCM, y similares, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Un experto en la técnica reconocerá que en donde el compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XV) en donde M es MgCl, MgBr, Mgl o Li, el compuesto de la fórmula (XIV) es preferiblemente secado antes de la reacción.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XV) en donde M es MgCl, MgBr, Mgl o Li para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en donde R⁴ es alquilo, alquenilo, arilo, (alquilo de C₂₋₄)-arilo, heteroarilo o -(alquilo inferior)-heteroarilo.

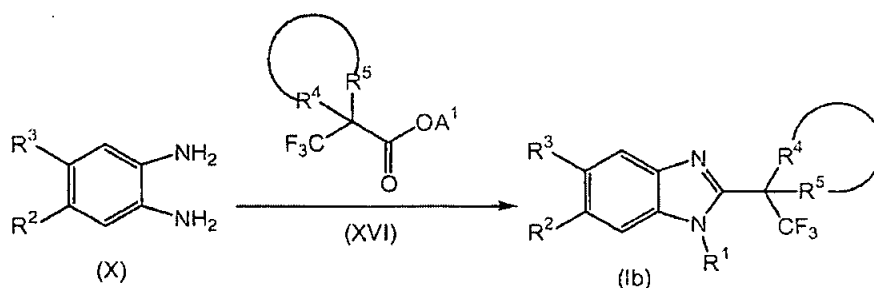
Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (XIV) se hace

reaccionar con a compuesto de la fórmula (XV) en donde M es Br para la preparación de compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 es alquenilo, $-(CH)-$ alquenilo o $-(CH_2)-$ alquinilo.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 se toman
5 junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una estructura de anillo que contiene un heteroátomo se pueden preparar de conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 3 siguiente.

ESQUEMA 3

10



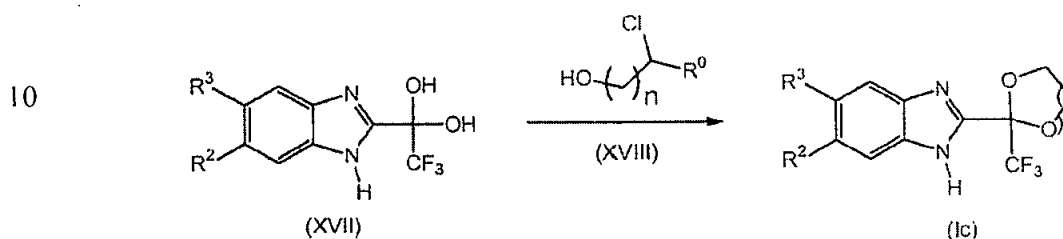
15

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVI), en donde A^1 es alquilo inferior, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un ácido de
20 Lewis tal como $AlCl(CH_2CH_3)_2$, $Al(CH_3)_3$, $TiCl_4$, y similares, en un solvente orgánico tal como tolueno, xilenos, y similares, a una temperatura mayor que aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente $80^\circ C$, muy preferiblemente, a aproximadamente

temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ib).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo que
 5 contiene dos heteroátomos de O alternatively se pueden preparar de conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 4 siguiente.

ESQUEMA 4

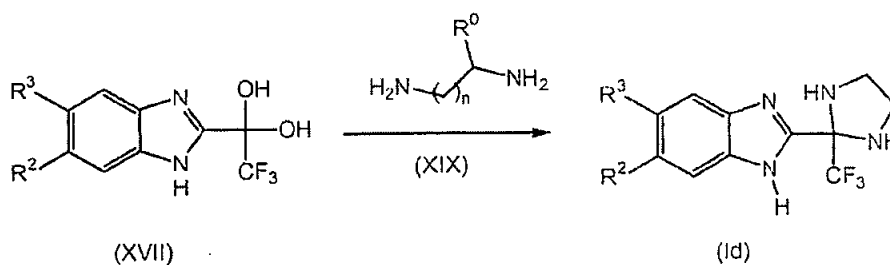


Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), un compuesto conocido o compuesto preparado de
 15 conformidad con métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVIII), en donde R^0 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-OH y -(alquilo inferior)-(halógeno), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base orgánica tal como K_2CO_3 ,
 20 Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, y similares, para dar los compuestos correspondientes de la fórmula (Ic).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo que

contiene dos heteroátomos de N se pueden preparar de conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 5 siguiente.

ESQUEMA 5

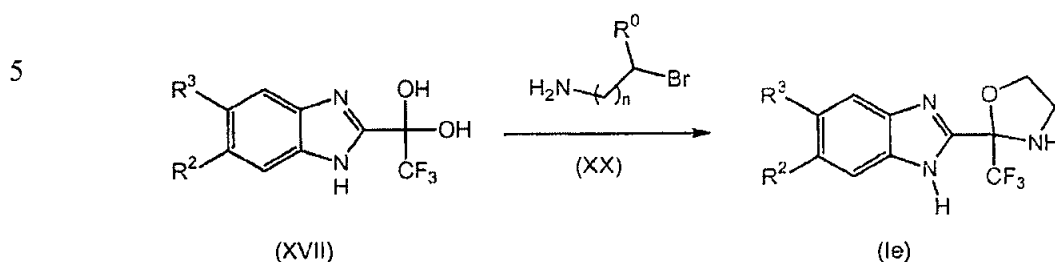


10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIX), en donde R^0 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{alquilo inferior})-\text{OH}$ y $-(\text{alquilo inferior})-(\text{halógeno})$,
 15 un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de a catalizador tal como pTsOH, PPTS, y similares, en un solvente orgánico tal como tolueno, xilenos, y similares, a una temperatura mayor que aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula
 20 (Id).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo que contiene an O y a N heteroátomo alternativamente se pueden preparar de

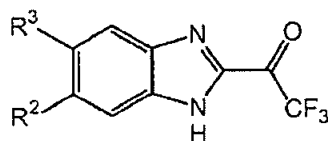
conformidad con el procedimiento delineado en el esquema 6 siguiente.

ESQUEMA 6



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la
 10 fórmula (XVII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente
 sustituido de la fórmula (XX), en donde R^0 se selecciona del grupo que
 consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-OH y - (alquilo
 inferior)-(halógeno), en presencia de una base orgánica tal como K_2CO_3 ,
 Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO,
 15 y similares, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ie).

Un experto en la técnica reconocerá que compuestos de la
 fórmula (I) en donde R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para
 formar una estructura de anillo alternatively se pueden preparar de
 conformidad con los procedimientos delineados en los esquemas 4, 5 y 6
 20 anteriores, utilizando un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula
 (XXI)



(XXI)

5 un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo como se describe en el ejemplo 2 que sigue aquí), en vez del compuesto de la fórmula (XVII). Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de la fórmula (XXI) se equilibrará con el compuesto correspondiente de la fórmula (XVII) en presencia de agua.

10 Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 es $-OR^6$ y R^6 es distinto de H se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de la fórmula (Ia), de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo alquilación, acilación, haciendo reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula R^1-Br en presencia de NaH, y similares.

15 Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es distinto de H se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de la fórmula (Ia), de conformidad con métodos conocidos, por ejemplo por alquilación, acilación, sulfonilación y similares.

20 Un experto en la técnica reconocerá que en donde un paso de reacción de la presente invención se puede llevara cabo en una variedad de solventes o sistemas de solvente, dicho paso de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas de solvente adecuados.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención da origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se
5 pueden preparar en forma racémica, o enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido óptimamente activo, tal
10 como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden
15 resolver usando una columna quiral de CLAP.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores
20 convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups en Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa

subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertible *in vivo* al compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design de Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que, por ejemplo, se pueden formar mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en donde los compuestos de la invención portan una porción ácida, las sales

farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, v.gr., sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, v.gr., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, v.gr., sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, sales

5 farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, 10 hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-sal de amonio de metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, 15 subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Ácidos y bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L- 20 aspártico, ácido bencenesulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-

disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-

5 L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-pirolglutámico, ácido

10 salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico; y

bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-

15 etanol, etanolamina, etilenediamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1 H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

La presente invención además comprende composiciones

20 farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos aquí como el ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el

compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (v.gr., oral, parenteral). Por lo tanto, para

5 preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elíxires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares,

10 diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden ser revestidas con sustancias tales como azúcares o se revestidas con capa entérica para modular el sitio de absorción mayor. Para administración parenteral, el vehículo usualmente consistirá de agua estéril y otros

15 ingredientes se pueden añadir para incrementar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el

20 ingrediente activo es íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéutica convencionales, dicho vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, v.gr., oral o parenteral tal

como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales se puede utilizar. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elíxires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, capletas, cápsulas de gel y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, aunque otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar en la solubilidad o para preservación, se pueden incluir. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados se pueden utilizar. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesario para suministrar una dosis efectiva como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis, v.gr., tableta, cápsula, polvo,

inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0.01-500 mg y se puede dar a una dosis de aproximadamente 0.05-500 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0.05-10 mg/kg/día, muy preferiblemente de aproximadamente 0.1-5.0 mg/kg/día, o cualquier intervalo en los mismos.

- 5 Sin embargo, las dosis, se pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que se esté tratando y el compuesto que se esté utilizando. El uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica se pueden utilizar.

- Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosis
- 10 unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones en aerosol o líquidas medidas, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición
- 15 se puede presentar en una forma adecuada para administración de una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal del decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación de deposición para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se
- 20 mezcla con un vehículo farmacéutico, v.gr., ingredientes de formación de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, v.gr., agua, para formar una

composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo es

5 disperso uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosis unitarias del tipo anteriormente descrito que contiene de 0.1 a aproximadamente 500 mg del

10 ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser revestidas o de otra manera combinadas para proveer una forma de dosis que de la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externo, este último estando en forma de una cubierta

15 sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que componente interno pase intacto al duodeno o para ser retardado en su liberación. Una variedad de material se puede usar para dichas capas entéricas o revestimientos, tales materiales incluyen un número de ácidos

20 poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administrarse oralmente o

por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente
saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con
aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de
ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elíxires y vehículos
5 farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados
para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como
tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica,
metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento de trastornos o condiciones moduladas
10 por el receptor de andrógeno descrito en la presente invención también se
puede llevara cabo usando una composición farmacéutica que comprende
cualquiera de los compuestos como se define aquí y un vehículo
farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener
entre aproximadamente 0.01 mg y 500 mg, preferiblemente aproximadamente
15 1 a 100 mg, del compuesto, y puede ser constituida de cualquier forma
adecuada para modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen
excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo pero sin limitarse a
aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes,
conservadores, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas
20 para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, tabletas,
capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación
inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), gránulos y polvos,
y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y

suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede
5 administrar en dosis dividida en dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de la piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro
10 transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será continua más que intermitente en todo el régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral tal como etanol, glicerol,
15 agua y similar. Más aún, cuando se desea o es necesario, aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes se pueden incorporar también en la mezcla. Los agentes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como
20 acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados tales como las formas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, esteariloamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser suministrados por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales las moléculas del compuesto son acopladas. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidenol, polihidroxietilaspartamidenol, o polietilenoxydepilisina sustituida con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos,

policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados anfifáticos de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de conformidad con regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos o condiciones moduladas por el receptor de andrógeno.

La dosis diaria de los productos se puede variar en un amplio intervalo de 0.01 a 500 mg por un humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proveen preferiblemente en forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se esté tratando. Una cantidad efectiva del fármaco es ordinariamente suministrada a un nivel de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10.0 mg/kg de peso corporal por día, muy preferiblemente, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración y la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se

esté tratando, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán por resultado la necesidad de ajustar las dosis.

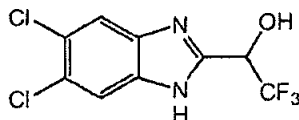
Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y y no se pretende ni debe considerarse que limiten en alguna
5 forma la invención expuesta en las reivindicaciones que se dan más adelante.

En los ejemplos que siguen, se listan algunos productos de síntesis que han sido aislados como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el cual se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una
10 goma, un jarabe y similares.

EJEMPLO 1

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol

15



20

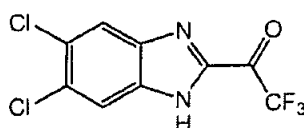
Un matraz de 1 l de 4 cuellos equipado con un controlador de termopar, un agitador mecánico superior, un condensador, y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno se cargó con 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (71.3 g, 0.403 moles), ácido trifluoroláctico (87.0 g, 0.604 moles) y HCl 4N (340 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 18 hr a reflujo (100°C). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (1 l) y H₂O (1 l). La solución se trató lentamente con NaHCO₃ (500 g) hasta pH 8-

9. Después de que cesó la efervescencia, las fases se separaron y capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 1 l). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (1 l) y salmuera (1 l); se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea usando SiO₂ (2 kg) y 10% de EtOAc/CH₂Cl₂ (2 l) y 20% de EtOAc/CH₂Cl₂ (32 l) y el producto se secó bajo vacío durante 18 hr a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido pardusco.

10

EJEMPLO 2

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona



15

Un matraz de 3 l de 4 cuellos equipado con un controlador de termopar, un agitador mecánico superior, un embudo de adición, y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno se cargó con 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol (91.0 g, 0.32 moles), 4-metoxi-TEMPO (14.3 g, 0.077 moles), y KBr (4 g, 0.0336 moles) en THF (900 ml). La solución homogénea café se agitó durante 15 min mientras se enfriaba a -10°C. Después de enfriamiento, NaOCl (670 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de ½ hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1.5 l) y H₂O (1.5 l). Cuando cesó la efervescencia, las fases se separaron y la capa

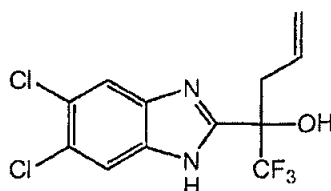
20

acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 l). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 l); se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea usando SiO_2 (1 kg) y 40% de EtOAc/hexanos (24 l) y el producto se secó bajo vacío durante 18 hr a 50°C para dar 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)2,2,2-trifluoro-etanona como un sólido amarillo.

EJEMPLO 3

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#1)

10



1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

15 (1.41 g; 4.99 mmoles), bromuro de alilo (0.85 ml; 10.05 mmoles) e indio (1.15 g; 10.05 mmoles) se suspendieron en THF (50 ml) y HCl 0.01 M (150 ml) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El aceite café
20 crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido color canela.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.79 (s, 2H), δ 5.59 (m, 1H), δ

5.17 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), δ 5.07 (d, $J = 11$ Hz, 1H), δ 3.13 (dd, $J = 6.8, 14.3$ Hz, 1H), δ 2.88 (dd, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1H).

EM calculada para $C_{12}H_9Cl_2F_3N_2O$: 325.11

EM medida: 325, 327 (M+H); 323, 325 (M-1).

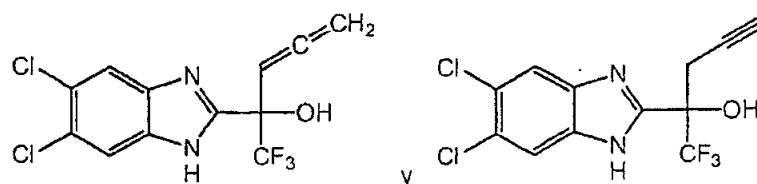
5

(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#23) y (-)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#24)

Una porción del producto preparado de conformidad con el
10 procedimiento descrito antes se disolvió en 20% de isopropanol/hexano y se
sometió a cromatografía usando una columna ChiralPak AD 5x50 cm
(velocidad de flujo 70 ml/min, fase móvil 10% de isopropanol/hexano) con el
(+)-enantiómero (#23) eluyendo primero seguido por el (-) enantiómero (#24).
Los datos de 1H RMN y espectro de masa para los dos compuestos aislados
15 fueron idénticos al del compuesto #1 aislado antes.

EJEMPLO 4**2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol****(#3) y 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol****(#2)**

5

1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

10 (1.42 g; 5.03 mmoles), bromuro de propargilo (80% en tolueno; 1.10 ml; 15.4 mmoles) e indio (1.56 g; 13.6 mmoles) se suspendieron en THF (50 ml) y HCl 0.01 M (150 ml) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre

15 Na₂SO₄. El aceite café crudo resultante fue una mezcla de 2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol y 2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 20% de acetato de etilo/hexanos).

20 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol se aisló como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (300 MHz, CD₃CN): δ 7.82(s, 2H), δ 5.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), δ 5.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)

EM calculada para C₁₂H₇Cl₂F₃N₂O: 323.10

EM medida: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol

se aisló como un sólido anaranjado-amarillo.

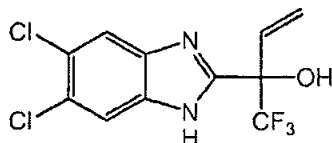
¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 7.82 (s, 2H), δ 3.35 (dd, *J* = 2.6, 16.8 Hz, 1H), δ 3.11 (dd, *J* = 2.6, 17.0 Hz, 1H), δ 5.59 (m, 1H), δ 2.18 (s, 1 H)

EM calculada para C₁₂H₇Cl₂F₃N₂O: 323.10

MDS medida: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol (#31) y (-)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol (#32)

Una porción del producto del compuesto #2 aislado preparado de conformidad con el procedimiento descrito antes, se disolvió en 20% de etanol/heptano y se sometió a cromatografía usando una columna ChiralPak AD 5x50 cm (velocidad de flujo 70 ml/min, fase móvil 20% de etanol/heptano) con el (+)-enantiómero (#31) eluyendo primero seguido por el (-) enantiómero (#32). Los datos de ¹H RMN y espectro de masa para los dos compuestos aislados fueron idénticos al del compuesto #2 aislado antes.

EJEMPLO 5**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#4)**

5

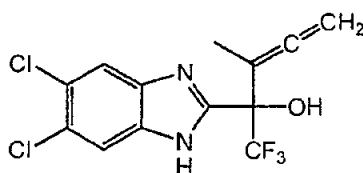
A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (326 mg) en THF (10 ml) a -78°C se añadió bromuro de vinilmagnesio (2.42 ml de 1.0 M en THF) gota a gota. La mezcla resultante después se agitó a 0°C durante 2 hr. La mezcla resultante se extinguió con H₂O y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar una goma amarilla. La goma amarilla se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

15

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.03 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (dd, 1 H, J = 10.8, 17.2 Hz), 5.71 (d, 1 H, J = 17.2 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 10.8 Hz)

EM (M-1) = 309.

20

EJEMPLO 6**2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-pent-3,4-dien-2-ol (#6)**

5

1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona
 (0.61 g; 2.2 mmoles), 1-bromo-2-butino (1.7 ml; 18.8 mmoles) e indio (2.49 g;
 10 21.7 mmoles) se suspendieron en THF (10 ml) y HCl .045 M (20 ml) y se
 agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con
 agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa
 acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados
 se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El material crudo
 15 resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 20% de acetato de
 etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (s, 2H), δ 5.08 (m, 2H), δ 1.88
 (s, 3H)

EM calculada para C₁₃H₉Cl₂F₃N₂O: 337.12

20 EM medida: 337, 339 (M+H); 335, 337 (M-1).

El compuesto #33 (también conocido como 2-(5,6-dicloro-1*H*-
 benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-hex-4-in-2-ol) se preparó como un
 subproducto menor de la reacción anteriormente descrita y se aisló como un

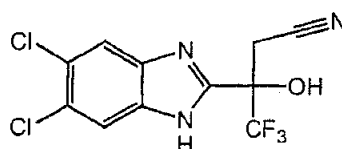
residuo.

EJEMPLO 7

3-(,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-

5

butironitrilo (#7)

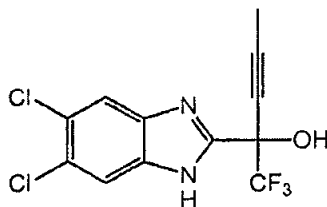


A una solución de acetonitrilo seco (0.4 ml) en THF (10 ml) a
 10 -78°C se añadió n-BuLi (2.9 ml de 2.5 M en hexanos). La mezcla resultante se
 agitó durante 45 min a -78°C. A la solución después se añadió una solución
 de 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (930 mg) en
 THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hr. La reacción se
 extinguió con NH₄Cl (ac.) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los
 15 extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El
 material crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 0-
 15% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un
 sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.31 (br, 1H), 8.48 (s, 1H),
 20 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.59 (ABq, 2H, J_{AB} = 16.9 Hz, Δν_{AB} = 59 Hz).

EJEMPLO 8**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-3-in-2-ol (#8)**

5



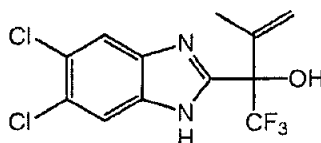
A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (535 mg) en THF (10 ml) a -78°C se añadió bromuro de 1-propinilmagnesio (8 ml de 0.5 M en THF) gota a gota. La mezcla resultante después se agitó a 0°C durante 3 hr. La reacción se extinguió con H₂O y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituro con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.10 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 1.97 (s, 3H).

EM (M-1) = 321.1

EJEMPLO 9**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ol****(#9)**

5



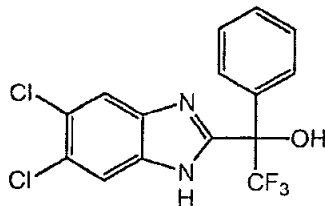
A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (793 mg) en THF (5 ml) a -78°C se añadió bromuro de isopropenilmagnesio (12.3 ml de 0.5 M en THF) gota a gota. La mezcla resultante después se agitó a 0°C durante 5 hr. La reacción se extinguió con H_2O y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar una goma anaranjada. La goma anaranjada se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se trituro con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido color durazno.

^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$): δ 7.75 (br, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), no se observaron protones de NH y OH.

EJEMPLO 10

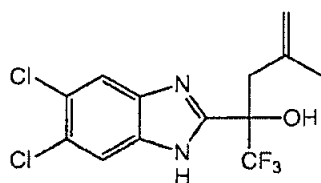
1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (#10)

5



- A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (595 mg) en THF (5 ml) a -78°C se añadió bromuro de fenilmagnesio (4.6 ml de 1 M en THF) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 hr.
- 10 La reacción se extinguió con H₂O y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituroó con hexanos para dar
- 15 el compuesto del título como un sólido color canela.

EM calculada para C₁₅H₉Cl₂F₃N₂O: 360.00, encontrada: 361 (M+1).

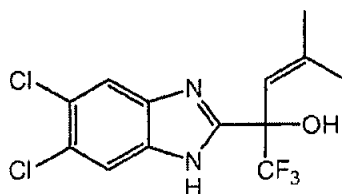
EJEMPLO 11**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-pent-4-en-2-ol****(#13)**

A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (609 mg) en THF (4 ml) y H₂O (12 ml) a temperatura ambiente se añadieron 3-bromo-2-metil-propeno (0.31 ml), seguido por indio en polvo (279 mg, malla -100). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar una goma anaranjada. La goma anaranjada se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituyó con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado.

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOD): δ 7.78 (br, 1H), 7.69 (br, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.98 (ABq, 2H, J_{AB} = 14.3 Hz, Δν_{AB} = 120.4 Hz), 1.54 (s, 3H), no se observaron protones de NH y OH.

EJEMPLO 12**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-pent-3-en-2-ol****(#14)**

5



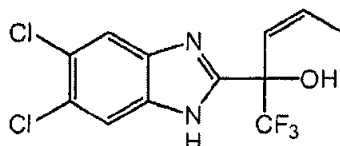
A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (565 mg) en THF (5 ml) a 0°C se añadió reactivo de Grignard, que estaba recién preparado de 1-bromo-2-metil-propeno (0.51 ml), una hojuela de yodo pequeña, y polvo de magnesio (146 mg) en THF (5 ml). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOD): δ 7.73 (br, 2H), 5.91 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), no se observaron protones de NH y OH.

EM (M+1) = 339.0

EJEMPLO 13**2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-*cis*-pent-3-en-2-ol****(#15)**

5



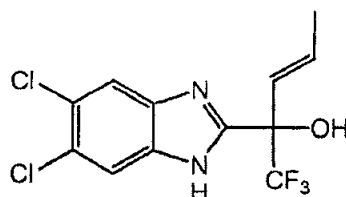
A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (510 mg) en THF (5 ml) a 0°C se añadió reactivo de Grignard, que estaba recién preparado de *cis*-1-bromo-1-propeno (1.07 ml), una hojuela de yodo
 10 pequeña, y polvo de magnesio (306 mg) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El
 15 residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituroó con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz d₄-MeOD): δ 7.77 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 6.07-
 20 6.12 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 1.52 (dd, 3H, *J* = 1.2, 6.9 Hz), no se observaron protones de NH y OH.

EM (M+1) = 325.1

EJEMPLO 14**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-*trans*-pent-3-en-2-ol****(#16)**

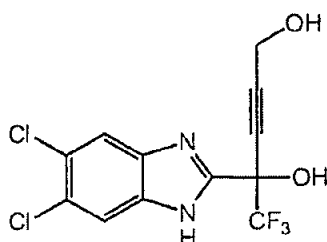
5



A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (636 mg) en THF (5 ml) a 0°C se añadió reactivo de Grignard, que estaba recién preparado de *trans*-1 -bromo-1-propeno (1.35 ml), una hojuela de yodo pequeña, y polvo de magnesio (382 mg) en THF (5 ml). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituroó con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOD): δ 7.79 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.11-6.13 (m, 1H), 1.82 (d aparente, 3H, *J* = 4.9 Hz), no se observaron protones de NH y OH.

EM (M+1) = 325.1.

EJEMPLO 15**4-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5,5,5-trifluoro-pent-2-ino-1,4-diol****(#17)**

5

A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (3.2 g) en THF (40 ml) a 0°C se añadió reactivo de litio que estaba recién
 10 preparado de tetrahidropirano-2-propinilo (1.6 ml) y n-BuLi (4.5 ml de 2.5 M en hexanos) en THF (20 ml) (agitado a -78°C durante 2 hr). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se
 15 extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40m+ y elución con 5% - 30% de EtOAc/hexanos a un sólido anaranjado.

A una solución de éter THP (2.28 g, véase procedimiento
 20 anterior) en metanol (25 ml) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (2.05 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción después se extinguió con Na₂CO₃ (ac.), se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄ para dar un residuo. El residuo se purificó por

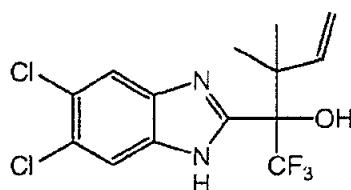
cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 5% - 35% de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado.

^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13.16 (br, 1H), 8.66 (br, 1H),
 5 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.46 (t, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 4.23 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz)
 EM ($M+1$) = 339.

EJEMPLO 16

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetil-pent-4-en-2-ol (#25)

10



15 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona
 (0.31 g; 1.09 mmoles), bromuro de 3,3-dimetilalilo (90%; 1.40 ml; 10.8
 mmoles) e indio (1.26 g; 11.0 mmoles) se suspendieron en THF (10 ml) y HCl
 .02 M (15 ml) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de
 reacción se diluyó después con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las
 20 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20
 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron
 sobre Na_2SO_4 para dar un aceite crudo. El aceite crudo se purificó por
 cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el

compuesto del título como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.88 (s, 2H), 6.18 (dd, 1H, $J = 1.3$, 10.9 Hz), 5.14 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)

EM calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 353.17

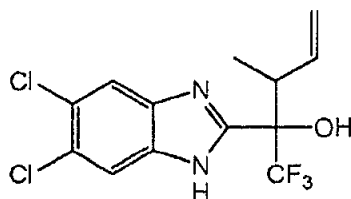
5 EM medida: 353, 355 (M+H); 351, 353 (M-1).

EJEMPLO 17

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-pent-4-en-2-ol

(#26)

10



1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

15 (0.31 g; 1.09 mmoles), bromuro de crotilo (1.2 ml; 11.8 mmoles) e indio (1.26 g; 11.0 mmoles) se suspendieron en THF (10 ml) y HCl 0.02 M (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos
20 combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar un aceite crudo. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como una mezcla 2:1 de diaestereómeros como un sólido blanquecino.

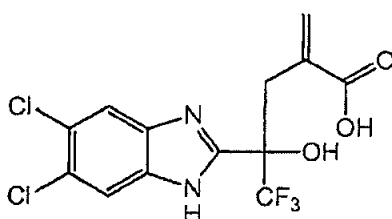
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.88 (s, 2H), (Mezcla de diaestereómeros) δ 5.92 y δ 5.78 (m, 1H), (Mezcla de diaestereómeros) δ 5.26 y δ 4.99 (d, J = 17.1 Hz, 1H), (Mezcla de diaestereómeros) δ 5.17 y δ 4.92 (d, J = 10.3 Hz, 1H), (Mezcla de diaestereómeros) δ 3.26 y δ 3.18 (m, 1H),
 5 (Mezcla de diaestereómeros) δ 1.16 y δ .86 (d, J = 6.9Hz, 3H)

EM calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 339.14

EM medida: 339, 341 (M+H); 337, 339 (M-1)

EJEMPLO 18

10 Acido 2-[2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-
propil]-acrílico (#27)



15

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona
 (0.30 g; 1.05 mmoles), ácido 2-(bromometil) acrílico (1.80 g; 10.9 mmoles) e
 indio (1.23 g; 10.7 mmoles) se suspendieron en THF (10 ml) y HCl 0.02 M (15
 ml) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de reacción
 20 después se diluyó con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se
 separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los
 extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre
 Na_2SO_4 para dar un material crudo. El material crudo se purificó por

cromatografía en columna (SiO_2 ; 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.78 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H)

5 EM calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 369.12

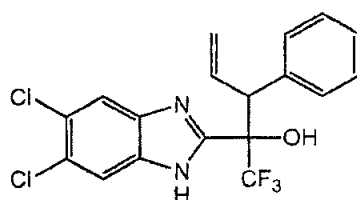
EM medida: 369, 371 (M+H); 367, 369 (M-1).

EJEMPLO 19

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-fenil-pent-4-en-2-ol

10

(#28)



15

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

(0.30 g; 1.04 mmoles), bromuro de cinamilo (1.6 ml; 10.5 mmoles) e indio (1.22 g; 10.7 mmoles) se suspendieron en THF (10 ml) y HCl 0.02 M (15 ml) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar un aceite crudo. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como

20

un sólido blanquecino.

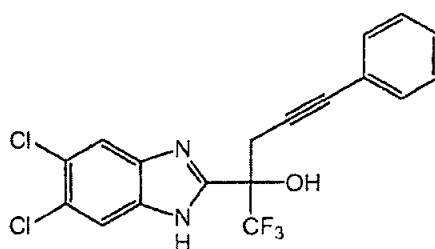
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 10.63 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.47 (dd, $J = 10.0, 18.7$ Hz, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)

5 EM calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 401.21
EM medida: 401, 403 (M+H); 399, 401 (M-1).

EJEMPLO 20

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-5-fenil-pent-4-in-2-ol

10 (#34)



15 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol
(0.27 g; .83 mmoles), yodobenceno (0.14 ml; 1.3 mmoles),
diclorobis(trifenilfosfin)paladio (31.7 mg; .045 mmoles), yoduro de cobre (17.8
mg; .093 mmoles) y trietilamina (0.25 ml; 1.8 mmoles) se suspendieron en
THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitaron vigorosamente durante la noche.
20 La mezcla de reacción se concentró después bajo vacío y el aceite café crudo
resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 50% de
éter/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado-
amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)

EM calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 399.19

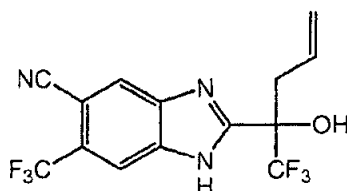
EM medida: 399, 401 (M+H); 397, 399 (M-1).

5

EJEMPLO 21

2-(1-Hidroxi-1-trifluorometil-but-3-enil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (#38)

10



2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (0.31 g; .95 mmoles), bromuro de alilo (0.82 ml; 9.5 mmoles) e indio (1.09 g; 9.5 mmoles) se suspendieron en THF (12 ml) y HCl 0.03 M (10 ml) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.58 (m,

1H), 5.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 7.1, 14.3$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1 H)

EM calculada para $C_{14}H_9F_6N_3O$: 349.23

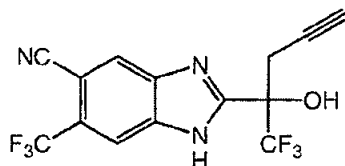
EM medida: 350 (M+H); 348 (M-1).

5

EJEMPLO 22

2-(1-Hidroxi-1-trifluorometil-but-3-inil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (#39)

10



2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (0.31 g; .94 mmoles), bromuro de propargilo (80% en tolueno; 1.1 ml; 12.3 mmoles) e indio (1.08 g; 9.5 mmoles) se suspendieron en THF (12 ml) y HCl 0.03 M (10 ml) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

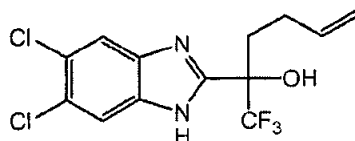
1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.29 (s, 1H), δ 8.15 (s, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.6, 17.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 2.7, 17.1$ Hz, 1H), 2.20 (t, $J = 2.7$ Hz,

1H)

EM calculada para $C_{14}H_7F_6N_3O$: 347.22

EM medida: 348 (M+H); 346 (M-1)

5

EJEMPLO 23**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-hex-5-en-2-ol (#40)**

10

A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

(595 mg) en THF (3 ml) a -78°C se añadió bromuro de 3-butenilmagnesio (7.8ml de 0.5 M en THF) gota a gota. La mezcla resultante después se agitó a 0°C durante 4 hr. La reacción se extinguió con H_2O y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo. El

15 residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y

elución con 10% - 40% de EtOAc /hexanos para dar un sólido amarillo. Elsólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de Et_2O y se trituro con

hexanos para dar el compuesto del título como un sólido color canela.

 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.95 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H),

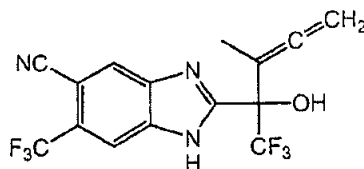
20 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.53-5.81 (m, 1H), 4.89-5.00 (m, 2H), 2.36-2.44 (m,

1H), 1.99-2.23 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1 H)

EM (M+1) = 339.0

EJEMPLO 24**2-(1-Hidroxi-2-metil-1-trifluorometil-buta-2,3-dienil)-6-trifluorometil- 1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (#41)**

5



2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-5-carbonitrilo (0.31 g; .94 mmoles), 1-bromo-2-butino (0.85 ml; 9.4 mmoles) e indio (1.09 g; 9.5 mmoles) se suspendieron en THF (12 ml) y HCl 0.03 M (10 ml) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (60 ml) y acetato de etilo (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ para dar un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

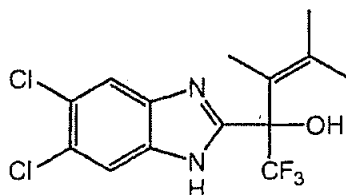
¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 3.1, 6.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H)

EM calculada para C₁₅H₉F₆N₃O: 361.24

20 EM medida: 362 (M+H); 360 (M-1)

EJEMPLO 25**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3,4-dimetil-pent-3-en-2-ol (#42)**

5



A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (577 mg) en THF (5 ml) a 0°C se añadió reactivo de Grignard, que estaba recién preparado de 2-bromo-3-metil-2-buteno (1.73 ml), una hojuela de yodo pequeña, y polvo de magnesio (347 mg) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituroó con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

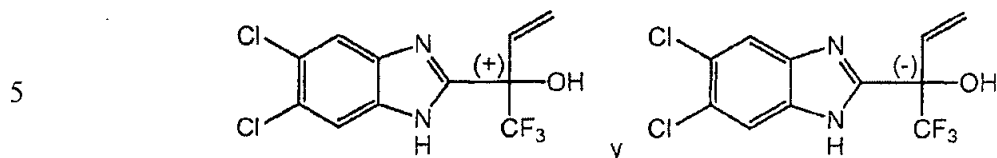
¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOD): δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), no se observaron protones de NH y OH.

EM (M+1) = 353.0

EJEMPLO 26

(+)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#43)

y (-)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#44)



El producto de 2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (285 mg) se separó después en los enantiómeros (+) y (-) mediante CLAP sobre Chiralpak AD (5 x 50 cm), usando 7% de isopropanol en heptano como el eluyente (70 ml/min).

10

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.03 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (dd, 1 H, *J* = 10.8, 17.2 Hz), 5.71 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz), 5.59 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz)

EM (M-1) = 309.

15 (+)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#43)

[α]_D²⁰CHCl₃ = + 105 (c = 0.5 g / 100 ml)

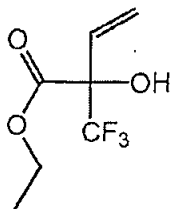
(-)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#44)

20

[α]_D²⁰CHCl₃ = - 108 (c = 0.5 g / 100 ml)

EJEMPLO 27**Ester etílico de ácido 2-hidroxi-2-trifluorometil-but-3-enoico**

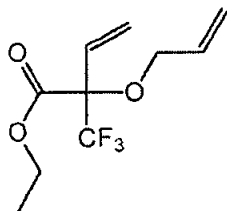
5



A una solución de 3,3,3-trifluoropiruvato de etilo (14.2 g) en THF (200 ml) a -78°C se añadió bromuro de vinilmagnesio (84 ml de 1 M en THF) gota a gota mediante embudo de adición. La mezcla resultante se calentó después a temperatura ambiente durante 2 hr. La reacción se extinguió vaciando la mezcla sobre hielo. A la mezcla resultante después se añadió HCl 2 N, la mezcla se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de concentración, el material crudo resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se enjuagó con 50% de Et_2O /hexanos. La mezcla resultante se concentró para dar el compuesto del título como un aceite dorado.

EJEMPLO 28**Ester etílico de ácido 2-aliloxi-2-trifluorometil-but-3-enoico**

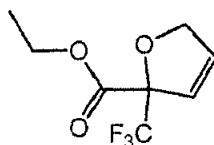
20



A una solución de éster etílico de ácido 2-hidroxi-2-trifluorometil-

but-3-enoico (3.6 g) en THF (100 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (1.1 g de 60% en aceite), seguido por la adición de bromuro de alilo (2.3 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (1.35 g). La mezcla resultante se calentó después a reflujo durante 5 hr. La reacción se extinguió cuidadosamente con NH₄Cl (ac), se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración, el material crudo resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se enjuagó con 20% de CH₂Cl₂/hexanos, después se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

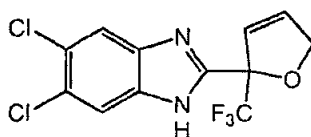
10

EJEMPLO 29**Ester etílico de ácido 2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-carboxílico**

15

A una solución de éster etílico de ácido 2-aliloxi-2-trifluorometil-but-3-enoico (2.15 g, véase lo anterior) en CH₂Cl₂ (100 ml) a temperatura ambiente se añadió catalizador de Grubbs de 2a generación (Aldrich) (67 mg). La mezcla resultante se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se filtró a través de un tapón de Celite® y gel de sílice, se enjuagó con EtOAc y después se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

20

EJEMPLO 30**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol****(#45)**

5

A 4,5-dicloro-1,2-diamina (1.56 g) en tolueno (10 ml) a 0°C se añadió cloruro de dietilaluminio en forma neto (0.55 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante 1

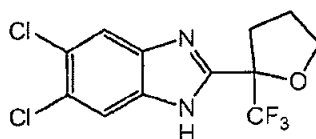
10 hr. A la suspensión color morada resultante, a 0°C, se añadió éster etílico de ácido 2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-carboxílico (464 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 110°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se extinguió con HCl 6N, se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl 6 N. Los extractos orgánicos

15 se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% de EtOAc/hexanos para dar una goma anaranjada. La goma anaranjada se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos para dar el compuesto del título como un

20 polvo blanco.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.14 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 6.62 (d, 1 H, J = 6.2 Hz), 6.26 (d, 1 H, J = 6.1 Hz), 4.98 (s, 2H)

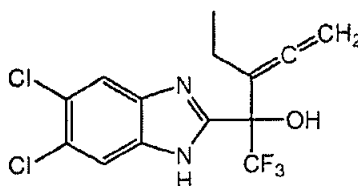
EM (M+1) = 323.0

EJEMPLO 31**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol****(#46)**

5

A 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-il)-1*H*-
bencimidazol (95 mg) en metanol (5 ml) se añadió rodio sobre alúmina (32
mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una
10 atmósfera de H₂ mediante balón durante 5 horas. La mezcla de reacción se
filtró después a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con Et₂O, y
se concentró para dar el compuesto del título como un sólido color canela.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13.12 (br, 1H), 7.92 (br, 1H),
7.74 (br, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.07-
15 2.13 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1 H)

EJEMPLO 32**2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etil-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-****2-ol (#62)**

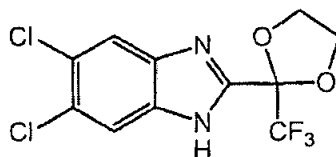
20

1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2 g), 1-bromo-2-pentino (1.1 ml) e indio (983 mg) se suspendieron en THF (15 ml.) y H₂O (45 ml) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ para dar un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 5-30% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido color durazno.

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12.95 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 5.12 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 1 H)
EM (M+H) = 351

EJEMPLO 33

5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (#47)



1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1.14 g; 4.02 mmoles), 2-cloroetanol (0.83 ml; 12.4 mmoles) y carbonato de potasio (1.68 g; 12.2 mmoles) se disolvieron en DMF (18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2x 50 ml).

Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a un sólido café claro y el sólido café claro se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 30% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido color canela.

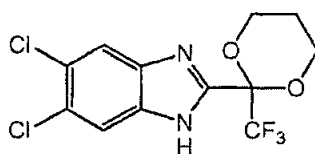
5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.83 (s, 2H), δ 4.29 (m, 4H)

EM calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 327.09

EM medida: 327, 329 (M+1); 325, 327 (M-H).

EJEMPLO 34

10 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxan-2-il)-1H-bencimidazol (#51)



1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

15 (2.13 g; 7.51 mmoles), 2-cloroetanol (1.90 ml; 22.7 mmoles) y carbonato de potasio (3.13 g; 22.6 mmoles) se disolvieron en DMF (14 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (80 ml) y salmuera (2x 80 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a un sólido café claro y el sólido café claro se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 20% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.84 (s, 2H), δ 4.14 (m, 2H), δ

3.95 (m, 2H), δ 2.16 (m, 2H)

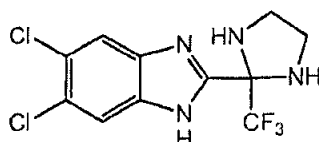
EM calculada para $C_{12}H_9Cl_2F_3N_2O_2$: 341.11

EM medida: 341, 343 (M+1); 339, 341 (M-H).

5

EJEMPLO 35

5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-imidazolidin-2-il)-1H-bencimidazol (#60)



10

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

(1.02 g; 3.61 mmoles), etilendiamina (0.74 ml; 11.04 mmoles) y ácido para-toluensulfónico monohidratado (0.12 g; .603 mmoles) se suspendieron en tolueno (80 ml), después se calentaron a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 3 hr. Después 3 hr, se añadió etilendiamina (0.74 ml; 1.04 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó a reflujo con la trampa de Dean-Stark durante 18 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío a un residuo café crudo. El residuo café crudo se disolvió en acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (3x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío a un aceite café crudo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado claro.

20

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 7.80 (s, 2H), δ 3.32 (br s, 2H), δ 3.06 (m, 2H)

EM calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$: 325.12

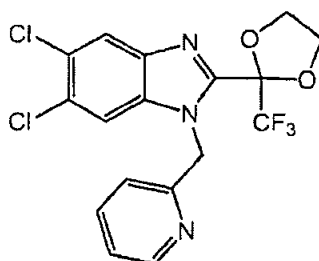
EM medida: 325, 327 (M+1), 323, 325 (M-H).

5

EJEMPLO 36

5,6-Dicloro-1-piridin-2-ilmetil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxin-2-il)-1H-bencimidazol (#48)

10



5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-bencimidazol

15 (0.37 g; 1.1 mmoles) se disolvió en DMF (6 ml), se trató con 60% de NaH en aceite mineral 9.14 g; 3.5 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Subsecuentemente, bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0.44 g; 1.7 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se
20 diluyó con acetato de etilo (25 ml) y éter dietílico (25 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (3x30 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 . El material crudo concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 50% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), δ 7.96 (s, 1H), δ 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), δ 7.67 (s, 1H), δ 7.24 (m, 1H), δ 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), δ 5.67 (s, 2H), δ 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), δ 3.95 (m, 2H)

EM calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 418.20

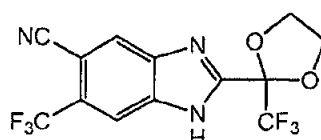
5 EM medida: 418, 420 (M+H).

EJEMPLO 37

6-Trifluorometil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-bencimidazol-5-

carbonitrilo (#59)

10



2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (0.50 g; 1.5 mmoles), se disolvió en DMF (4 ml), después se trató con 2-cloroetanol (0.35 ml; 5.2 mmoles) y carbonato de potasio (0.73 g; 5.3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo (40 ml) y éter dietílico (40 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (3x30 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla de reacción se filtró, se concentró para dar un sólido café claro, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

20

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.31 (s, 1H), δ 8.17 (s, 1H), δ 4.36

(m, 2H), δ 4.30 (m, 1 H)

EM calculada para $C_{13}H_7F_6N_3O_2$: 351.20

EM medida: 352 (M+1), 350(M-H).

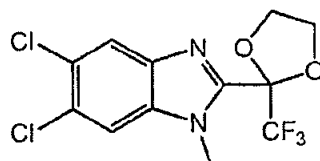
5

EJEMPLO 38

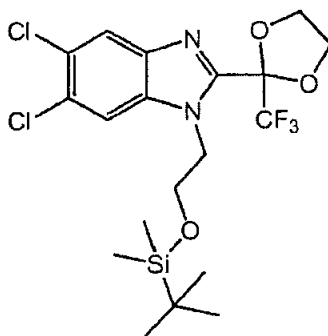
Procedimiento general para la alquilación de 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-bencimidazol

A una suspensión de NaH (1.25 mmoles) en DMF seco (5 ml) se
10 añadió una solución de 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-bencimidazol (1.0 mmoles) en DMF seco (5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, el electrófilo adecuadamente sustituido (1-10 eq) se añadió gota a gota mediante jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y
15 después se vació en agua (125 ml) con agitación rápida. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , dcm) para dar el producto.

Siguiendo el procedimiento general descrito antes, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención. Después de cada nombre
20 de compuesto y estructura se lista el electrófilo adecuadamente sustituido usado en la reacción.

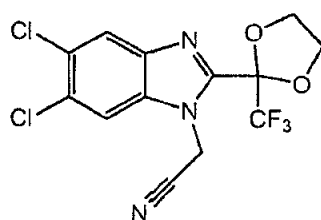
EJEMPLO 39**5,6-Dicloro-1-metil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol****(#52)**

Electrófilo: Yoduro de metilo

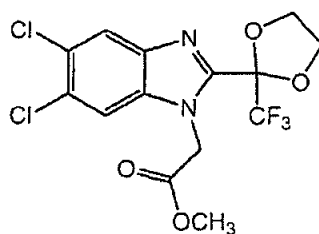
EM (m/z): 341 (MH⁺)**EJEMPLO 40****1-[2-(ter-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (#58)**

Electrófilo: (2-Bromo-etoxi)-ter-butyl-dimetil-silano.

EM (m/z): 485 (MH⁺)

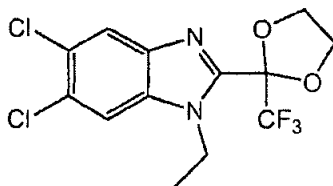
EJEMPLO 41**[5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzoimidazol-1-il]-****acetonitrilo (#53)**

Electrófilo: Bromoacetonitrilo

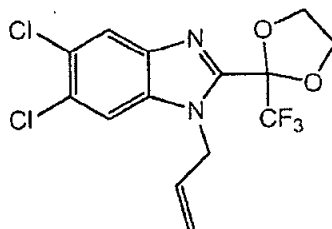
EM (m/z): 366 (MH⁺)**EJEMPLO 42****Ester metílico de ácido [5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-****benzoimidazol-1-il]-acético (#57)**

Electrófilo: Yodoacetato de metilo

EM (m/z): 399 (MH⁺)

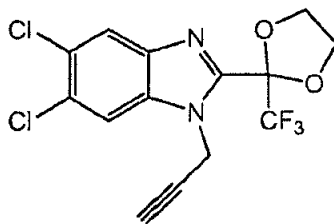
EJEMPLO 43**5,6-Dicloro-1-etil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol****(#56)**

Electrófilo: Yoduro de etilo

EM (m/z): 355 (MH⁺)**EJEMPLO 44****1-Alil-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol****(#55)**

Electrófilo: Bromuro de alilo

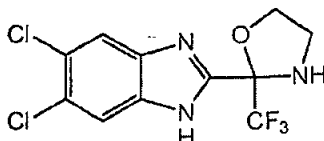
EM (m/z): 367 (MH⁺)

EJEMPLO 45**5,6-Dicloro-1-prop-2-inil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-****benzoimidazol (#54)**

Electrófilo: Bromuro de propargilo

EM (m/z): 365 (MH⁺)

10

EJEMPLO 46**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-oxazolidin-2-il)-1H-bencimidazol (#61)**

15

1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (594 mg), bromhidrato de 2-bromoetilamina (860 mg) y carbonato de potasio (871 mg) se disolvieron en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; 40% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20

^1H RMN (400 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ 13.19 (s, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 8.01 (br, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H)

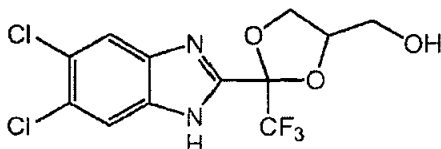
EM calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$: 325.00, medida como: 326

5 (M+1).

EJEMPLO 47

[2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (#49)

10



15 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (503 mg), 3-cloro-1,2-propan-diol (393 mg) y carbonato de potasio (491 mg) se disolvieron en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO_2 ; 40% de acetato de etilo/hexanos), seguido por lavado del

20 sólido con CH_2Cl_2 /hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

^1H RMN (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ 13.06 (br, 1H), 7.92 (br, 2H), 5.13 (br, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.46 (t aparente, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 4.10 (t

aparente, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.52-3.63 (m, 2H)

EM calculada para $C_{12}H_9Cl_2F_3N_2O_3$: 355.99

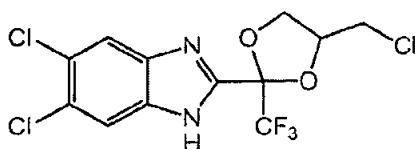
Medida: 357 (M+1).

5

EJEMPLO 48

5,6-Dicloro-2-(4-clorometil-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-

bencimidazol (#50)



10

1-(5,6-Dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (611 mg), 1,3-dicloro-2-propanol (557 mg) y carbonato de potasio (597 mg) se disolvieron en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2x 20 ml). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO_2 ; 40% de acetato de etilo/hexanos), seguido por lavado del sólido con CH_2Cl_2 /hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

1H RMN (300 MHz, d_6DMSO): δ 13.40 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.97 (dd, 1 H, $J=11.8$, 4.4Hz), 3.86 (dd, 1 H, $J=11.0$, 6.2 Hz)

EM calculada para $C_{12}H_8Cl_3F_3N_2$: 373.96

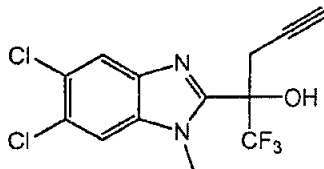
Medida como 375 (M+1)

EJEMPLO 49

2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol

5

(#35)



A una solución de compuesto #2 preparado como en el ejemplo
 10 4 anterior, (323 mg, 1 mmol) en DMF seco se añadió hidruro de sodio (60 mg,
 1.5 mmoles, 60% en aceite mineral). La mezcla resultante después se agitó a
 temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió a 0°C y se trató con
 yodometano (63 µl, 1 mmol). Después de agitarse durante 4 horas, CCD
 indicó el consumo del material de partida. Se añadió agua y el producto se
 15 extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 15% de LiCl y
 después salmuera. Después de secarse (MgSO₄), el solvente se removió bajo
 vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

EM (m/z): 338 (M+H)

20

(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-
1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#36) y (-)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-
1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#37)

Los compuesto #36 se prepararon de manera similar de

conformidad con el procedimiento descrito antes, empezando con el (+)-enantiómero, compuesto #31, preparado como en el ejemplo 4 anterior.

Los compuestos #37 se prepararon de manera similar de conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 49 anterior,
5 empezando a partir de (-)-enantiómero, compuesto #32, preparado como en el ejemplo 4 anterior.

EJEMPLO 50

Prueba in vivo del peso de la próstata ventral y levator ani

10

Ratas inmaduras

Ratas Sprague Dawley machos inmaduras (aproximadamente 50 g) castradas (Charles River) se trataron una vez al día durante cinco días con compuesto de prueba (usualmente dado por vía oral a 40 mg/kg en un
15 volumen de 0.3 ml, en vehículo de 30% de ciclodextrina o 0.5% de metilcelulosa) y con propionato de testosterona (dado subcutáneamente por inyección en la nuca del cuello a 2 mg/kg, en un volumen de 0.1 ml en aceite de ajonjolí). El sexto día, las ratas fueron sacrificadas por asfixia con dióxido de carbono. Las próstatas ventrales y *levator ani* fueron removidos y se
20 determinó los pesos húmedos. La actividad del compuesto de prueba se determinó como el por ciento de inhibición de pesos de tejido incrementados con testosterona, con un grupo de control tratado con vehículo fijado a cero por ciento y un grupo de control tratado con testosterona sola fijado a 100%.

Ratas maduras

Ratas Sprague Dawley machos maduras (150 a 200 g) castradas (Charles River) se probaron de manera similar de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente. Las ratas se dosificaron durante dos
5 semanas, con 0.4 mg/kg de propionato de testosterona usado como el control positivo.

Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como se lista en el cuadro 3 siguiente. Para efecto sobre la
10 próstata - es decir, un antagonista - un compuesto de prueba se lista como "activo" en el siguiente cuadro si el peso de la próstata no ajustado en peso fue < 40 mg o el % de inhibición del peso de la próstata, el peso corporal ajustado fue $> 40\%$ a una dosis de 2 mg/día. Para efecto sobre el *levator ani* - es decir, un agonista - un compuesto de prueba se lista como "activo" en el
15 siguiente cuadro si el peso de *levator ani* no ajustado en peso fue > 40 mg o el % de estimulación de peso de *levator ani*, el peso corporal ajustado fue $> 40\%$ a una dosis de 2 mg/día.

Nótese que aunque ciertos de los compuestos listados en el cuadro 3 puede o no haber mostrado un efecto sobre el peso de la próstata
20 y/o *levator ani*, se listan aquí como "inactivos" ya que no cumplieron con los criterios especificados antes definidos.

CUADRO 3

5

10

15

20

No. de ID	Antagonista de próstata	Agonista de L.A.
1	activo	inactivo
2	activo	activo
3	activo	activo
4	activo	activo
6	activo	inactivo
7	inactivo	activo
8	activo	inactivo
9	activo	inactivo
10	activo	inactivo
13	activo	inactivo
14	activo	inactivo
15	activo	activo
16	activo	inactivo
17	activo	inactivo
23	activo	inactivo
24	activo	inactivo
25	activo	inactivo
26	activo	inactivo
27	inactivo	inactivo
28	activo	inactivo
31	activo	activo
32	activo	inactivo
34	inactivo	inactivo
35	inactivo	
36	inactivo	inactivo
37	inactivo	activo
38	activo	activo
39	activo	inactivo
40	activo	
41	activo	inactivo
42	activo	inactivo
43	inactivo	activo
44	inactivo	inactivo
45	inactivo	activo
46	activo	activo
47	activo	
48	inactivo	inactivo
49	activo	inactivo

5

50	activo	
51	activo	inactivo
52	inactivo	
53	activo	
54	activo	
55	activo	
56	activo	
57	inactivo	
59	activo	inactivo
60	activo	
61	activo	inactivo
62	activo	

EJEMPLO 51

10

Como una modalidad específica de una composición oral, 50 mg de compuesto #43 preparado como se describe en el ejemplo 26 anterior se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proveer una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

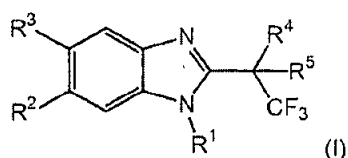
15

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la fórmula (I)



en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo
 10 inferior, $-(CH_2)-(alqueno de C_{2-4})$, $-(CH_2)-(alquino de C_{2-4})$, alquilo inferior
 fluorado, $-(alquilo inferior)-CN$, $-(CH_2)-heteroarilo$, $-(CH_2)-arilo$, $-SO_2-(alquilo inferior)$, $-SO_2-(fenilo)$, $-SO_2-(tolilo)$, $-(CH_2)-(alquilo inferior fluorado)$, $-(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior)$, $-(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior)$, $-(alquilo inferior)-S(O)_{0-2}-(alquilo inferior)$ y $-(alquilo inferior)-O-Si(CH_3)_2(t-butilo)$; R^2 y
 15 R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de
 halógeno hidroxí, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior halógeno-sustituido,
 alcoxi inferior, alcoxi inferior halógeno-sustituido, ciano, nitro, amino, alquilo
 inferioramino, di(alquilo inferior)amino, $-C(O)-(alquilo inferior)$, $-C(O)-(alcoxi inferior)$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-S(O)_{0-2}-(alquilo inferior)$, $-SO_2-NR^A R^B$, $-N(R^A)-C(O)-$
 20 $(alquilo inferior)$ y $-N(R^A)-C(O)-(alquilo inferior halógeno-sustituido)$; en donde
 cada R^A y R^B se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo
 inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste de alqueno, alquino, arilo,
 $-(alquilo de C_{2-4})-arilo$, heteroarilo y $-(alquilo de C_{2-4})-heteroarilo$; en donde el

alquenilo o alquinilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, $\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, $\text{NR}^{\text{E}}\text{-C(O)-alquilo inferior}$ y fenilo; en donde R^{E} y R^{F} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o

5 alquilo inferior; y en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino y di(alquilo inferior) amino; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente es

10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior fluorado, alcoxi inferior fluorado, fenoxi, ciano, nitro, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ y $\text{-(alquilo inferior)-NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $\text{-C(O)-(alquilo inferior)}$, $\text{-C(O)-(alcoxi inferior)}$, $\text{-C(O)-NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{-N(R}^{\text{C}}\text{)-C(O)-(alquilo inferior)}$, $\text{-N(R}^{\text{C}}\text{)-C(O)-(alquilo inferior halógeno-sustituido)}$, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(alquilo inferior)}$ y $\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$;

15 en donde cada R^{C} y R^{D} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo inferior; R^{5} es OR^{6} ; en donde R^{6} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y $\text{-C(O)-(alquilo inferior)}$; alternatively, R^{4} y R^{5} se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de

20 anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-pirrolidinilo, 2-tetrahydrofuranilo, 2-(2,5-dihidro-1H-pirrolilo), 2-(2,5-dihidro-furanilo), 2-imidazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 2-[1,3]dioxolanilo, 2-piperidinilo, 6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-tetrahidropiranilo, 6-(3,6-dihidro-2H-piranilo),

2-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-(hexahidro-pirimidinilo), 2-[1,3]oxazinanilo y 2-[1,3]dioxanilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, -(alquilo inferior)-OH y -(alquilo inferior)-(halógeno);
 5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-CN, $-(CH_2)-(alqueno de C_{2-4})$, $-(CH_2)-(alquino de C_{2-4})$, alquilo inferior fluorado, $-(CH_2)-heteroarilo$, $-(CH_2)-$
 10 $arilo$, $-(CH_2)-(alquilo inferior fluorado)$, $-(alquilo inferior)-C(O)-O-(alquilo inferior)$, $-(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior)$, y $-(alquilo inferior)-O-Si(CH_3)_2(t-butilo)$; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior halógeno-sustituido, ciano, nitro, amino, alquilo inferioramino, di(alquilo inferior)amino,
 15 $-C(O)-(alquilo inferior)$, $-C(O)-(alcoxi inferior)$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-N(R^A)-C(O)-(alquilo inferior)$ y $-N(R^A)-C(O)-(alquilo inferior halógeno-sustituido)$; en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente de hidrógeno metilo o etilo; R^4 se selecciona del grupo que consiste de alqueno, alquino, arilo, $-(alquilo de C_{2-4})-arilo$, heteroarilo y $-(alquilo de C_{2-4})-heteroarilo$; en donde el alqueno
 20 o alquino es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, $NR^E R^F$, $NR^E-C(O)-alquilo inferior$ y fenilo; en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo inferior; y en donde el fenilo es

opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, (alquilo inferior)amino y di(alquilo inferior) amino; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un

5 grupo sustituyente es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior fluorado, alcoxi inferior fluorado, fenoxi, ciano, nitro, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $-(\text{alquilo inferior})-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo inferior})$ y $-\text{C}(\text{O})-(\text{alcoxi inferior})$; y en donde cada R^{C} y R^{D} se selecciona independientemente

10 de hidrógeno o alquilo inferior; R^5 es OR^6 ; en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{metilo}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{etilo}$; alternativamente, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2-

15 furanilo, 2-imidazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 2-[1,3]dioxolanilo, 2-piperidinilo, 6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-(1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo), 2-tetrahidropiranilo, 6-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-(3,6-dihidro-2H-piranilo), 2-(hexahidro-pirimidinilo), 2-[1,3]oxazinanilo y 2-[1,3]dioxanilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes

20 independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-2} , $-(\text{alquilo de } \text{C}_{1-2})-\text{OH}$ y $-(\text{alquilo de } \text{C}_{1-2})-\text{halógeno}$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,

caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, $-(\text{alquilo inferior})-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)-\text{heteroarilo}$, $-(\text{CH}_2)-(\text{alquenilo de } C_{2-4})$, $-(\text{CH}_2)-(\text{alquinilo de } C_{2-4})$, $-(\text{alquilo inferior})-\text{C(O)O}-(\text{alquilo inferior})$ y $-(\text{alquilo inferior})-\text{O-Si}(\text{CH}_3)_2(\text{t-butilo})$; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo inferior halógeno-sustituido; R^4 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo y arilo; en donde el alquenilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxi y fenilo; R^5 es OH; alternativamente, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, y $-(\text{alquilo de } C_{1-2})-\text{halógeno}$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, ciano-metilo-, 2-piridil-metilo-, alilo, 1-propin-3-ilo, metoxi-carbonil-metilo- y t-butil-dimetil-sililoxi-etilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y ciano; R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, (-)-vinilo, alilo, (+)-alilo, (-)-alilo, 2-metil-alilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo,

E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 2-carboxi-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil-2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo), isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo), 1-buten-4-ilo, 1-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo, 1-hidroxi-2-propin-3-ilo, 1-fenil-1-propin-3-ilo, 2-buten-4-ilo y fenilo; R⁵ es OH; alternatively, R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo), 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, etilo, ciano- metilo-, alilo y 1-propin-3-ilo; R² se selecciona del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo; R³ se selecciona del grupo que consiste de cloro y ciano; R⁴ se selecciona del grupo que consiste de vinilo, alilo, (+)-alilo, (-)-alilo, 2-metil-alilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo, E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil- 2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo, isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 1-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo y fenilo; R⁵ es OH; alternatively, R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que

consiste de 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4,
5 caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y ciano; R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, alilo, Z-2-propen-3-ilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 1-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo y (-)-1-propin-3-ilo; R^5 es
10 OH; alternativamente, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo y 2-tetrahidrofuranilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4,
15 caracterizado además porque R^1 es hidrógeno; R^2 y R^3 son cada uno cloro; R^4 se selecciona del grupo que consiste de isopropenilo, Z-2-propen-3-ilo y (+)-vinilo; R^5 es OH; alternativamente, R^4 y R^5 se toman junto al átomo al cual están unidos para formar 2-[1,3]dioxalanilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno alquilo inferior

halógeno-sustituido y ciano; R^4 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo y arilo; en donde el alquenilo es opcionalmente sustituido con a sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxi y fenilo; R^5 es OH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de cloro y trifluorometilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de cloro y ciano; R^4 se selecciona del grupo que consiste de vinilo, (+)-vinilo, (-)-vinilo, alilo, (+)-alilo,
 10 (-)-alilo, 2-metil-alilo, 2-propen-3-ilo, Z-2-propen-3-ilo, E-2-propen-3-ilo, 3-metil-1-propen-3-ilo, 2-carboxi-1-propen-3-ilo, 3-fenil-1-propen-3-ilo, 3,3-dimetil-1-propen-3-ilo, 2,3-dimetil-2-propen-3-ilo, 2-metil-2-propen-3-ilo), isopropenilo, propa-1,2-dien-3-ilo, 3-metil-propa-1,2-dien-3-ilo, 3-etil-propa-1,2-dien-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 1-propin-3-ilo, 2-propin-3-ilo, (+)-1-propin-3-ilo, (-)-
 15 1- propin-3-ilo, 1-hidroxil-2-propin-3-ilo, 1-fenil-1-propin-3-ilo, 2-butyln-4-ilo y fenilo; R^5 es OH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R^1 es hidrógeno; R^2 y R^3 son cada uno cloro; R^4 se selecciona del grupo que consiste de isopropenilo, Z-2-propen-3-ilo y (+)-
 20 vinilo; R^5 es OH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-CN, -(CH₂)-heteroarilo,

-(CH₂)(alquenilo de C₂₋₄), -(CH₂)-(alquinilo de C₂₋₄), -(alquilo inferior)-C(O)O-(alquilo inferior) y -(alquilo inferior)-O-Si(CH₃)₂(t-butilo); R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior halógeno-sustituido; R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están
 5 unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo; en donde la estructura de anillo es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroximetilo, hidroxietilo, y -(alquilo
 10 de C₁₋₂)-halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, ciano-metilo-, 2-piridil-metilo-, alilo, 1-propin-3-ilo, metoxi-carbonil-metilo- y t-butil-dimetil-sililoxi-etilo-; R² se selecciona del grupo
 15 que consiste de cloro y trifluorometilo; R³ es cloro; R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de 2,5-dihidro-furanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2-[1,3]-dioxolanilo, 2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxalanilo), 2-(4-clorometil-[1,3]dioxalanilo, 2-[1,3]dioxanilo, 2-imidazolilo y 2-oxazolidinilo; o una sal farmacéuticamente
 20 aceptable de los mismos.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R¹ es hidrógeno; R² y R³ son cada uno cloro; R⁴ y R⁵ se toman junto al átomo al cual están unidos para formar 2-

[1,3]dioxalanilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

15.- Una composición farmacéutica hecha al mezclar el
5 compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17.- Un método de tratamiento de un trastorno mediado por un
10 receptor de andrógeno, que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

18.- Un método de tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de andrógeno, que comprende administrar a un sujeto que necesita
15 el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 14.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el trastorno mediado por un receptor de andrógeno se selecciona del grupo que consiste de caquexia, osteoporosis,
20 osteopenia y andropausia.

20.- Un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama,

acné, SIDA, caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, libido disminuida, contracepción masculina, rendimiento masculino y reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, que comprende administrar a un sujeto que
5 necesita el mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de el compuesto de la reivindicación 1.

21.- El uso de cualquiera de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna (BPH), (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia
10 nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, (j) andropausia, (k) osteopenia, (l) osteoporosis, (m) disfunción sexual femenina, (n) disfunción sexual masculina, (o) libido disminuida, para (p) contracepción masculina, para (q) rendimiento masculino incrementado o para (r) reemplazo muscular en recuperación de quemaduras, en un sujeto que necesita el
15 mismo.

PCT REQUEST

Duplicate of Original

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.015.190 MT/FOP 20061001/0.20.5.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2603WOPCT
I	Title of Invention	NOVEL 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AS SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS (SARMS)
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jkentoff@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	VERNON, JR., Alford C.
III-1-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development Welsh & McKean Roads P.O. Box 776 Spring House, Pennsylvania 19477 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LANTER, James C.
III-2-5	Address	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development 665 Stockton Drive Exton, Pennsylvania 19341 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	NG, Raymond A.
III-3-5	Address	AtheroGenics, Inc. 8995 Westside Parkway Alpharetta, Georgia 30004 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Phillip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph S. (33,189)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	24 January 2006 (24.01.2006)
VI-1-2	Number	60/761,548
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	70	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	86	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Joseph S. Kentoffio/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/060883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/12 C07D403/04 C07D405/04 C07D413/04 A61K31/4184
A61K31/422 A61P5/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 987 182 A (GOLD ELIJAH H) 19 October 1976 (1976-10-19) column 8, line 55 - line 63; claim 1 -----	1-21
P, X	WO 2006/039243 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; NG RAYMOND [US]; SUI ZHIHUA [US]; GUAN) 13 April 2006 (2006-04-13) page 1, line 5 - line 11; claim 1 -----	1-21

☐ 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

2 July 2007

Date of mailing of the international search report

11/07/2007

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

MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/060883

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 claims 17-20 are 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/US2007/060883

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3987182	A	19-10-1976	NONE		

WO 2006039243	A	13-04-2006	AR	050966 A1	06-12-2006
			AU	2005292345 A1	13-04-2006
			CA	2582356 A1	13-04-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/087518 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 235/12 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/060883

(22) International Filing Date: 23 January 2007 (23.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/761,548 24 January 2006 (24.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VERNON, JR., Alford C. [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). LANTER, James C. [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pennsylvania 19341 (US). NG, Raymond A. [US/US]; AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 30004 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, 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, SI, 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:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: NOVEL 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AS SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS (SARMS)

(57) Abstract: The present invention is directed to a novel 2-substituted benzimidazole derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of disorders and conditions modulated by the androgen receptor.

WO 2007/087518 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/087518 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 235/12 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/060883

(22) International Filing Date: 23 January 2007 (23.01.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/761,548 24 January 2006 (24.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VERNON, JR., Alford C. [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 (US). LANTER, James C. [US/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pennsylvania 19341 (US). NG, Raymond A. [US/US]; AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 30004 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, 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
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

20 September 2007

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

(54) Title: 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AS SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS (SARMS)

(57) Abstract: The present invention is directed to a novel 2-substituted benzimidazole derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of disorders and conditions modulated by the androgen receptor.

WO 2007/087518 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

20 September 2007 (20.09.2007)

Applicant's or agent's file reference

PRD2603WOPCT

International application No.

PCT/US2007/060883

To:

JOHNSON, Phillip S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

23 January 2007 (23.01.2007)

The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

US

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

A copy of this notification has been sent to:

- ☒
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the International Preliminary Examining Authority

- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

N'Diaye Anta

e-mail pt09.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 09

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DD673S9H0

12,
7/2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078394- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 14:59:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [✓]

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 []

SIR-4
Firma Responsable

Fecha Jul 029-08

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

173

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 78394
	Solicitud internacional	PCT/US2007/060883
	Fecha inicio fase nacional	24/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10883

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 AGO. 2008
adpall

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1383

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 08-078.394
Solicitud de Patente a nombre de
Janssen Pharmaceutica N.V.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



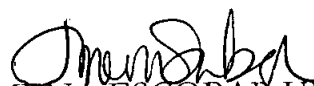
No. 08-078394- -00002-0000

Fecha: 2008-10-15 15:15:54 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASE NACIONAL
Act 444 RESPUESTA/QUE Folios: 26

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Janssen Pharmaceutica N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10883 notificado por fijación en lista el día 29 de agosto de 2008, me permito presentar el documento(s) en que consta la cesión del derecho a la patente otorgada por los inventores a favor de mi mandante, junto con la traducción de las partes pertinentes del inglés al español.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3°, inciso 3; 35, inciso 2 y 59, inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente ruego se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **KENNETH SINGLETON**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp KENNETH SINGLETON, NOTARY PUBLIC, CHESTER COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 23rd day of September, 2008
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200830553
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

ASSIGNMENT

TRESPASO

The undersigned
NAME OF INVENTOR(S)

VERNON C. ALFORD, JR.
JAMES C. LANTER
RAYMOND A. NG
ZHIHUA SUI

Domiciled in
ADDRESS OF INVENTOR(S)
JOHNSON & JOHNSON PHARMACEUTICAL
RESEARCH AND DEVELOPMENT, LLC
WELSH & MCKEAN ROADS, P.O. BOX 776,
SPRING HOUSE, PENNSYLVANIA 19477
JOHNSON & JOHNSON PHARMACEUTICAL
RESEARCH AND DEVELOPMENT, LLC
665 STOCKTON DRIVE, EXTON,
PENNSYLVANIA 19341
ATHEROGENICS, INC.
8995 WESTSIDE PARKWAY, ALPHARETTA,
GEORGIA 30004
JOHNSON & JOHNSON PHARMACEUTICAL
RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC
665 STOCKTON DRIVE, EXTON,
PENNSYLVANIA 19341

Hereby state under oath to be the sole and true
inventor of
NOVEL 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES
AS SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR
MODULATORS (SARMS)

State as well that he/she/they assign, without
reservations or limitation, in favor of
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

a corporation organized and existing under the laws
of BELGIUM

Domiciled in
TURNHOUTSEWEG 30
B-2340 BEERSE BELGIUM

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

VERNON C. ALFORD, JR.

RAYMOND A. NG

Abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor
de

benzimidazoles 2-substituidos novedosos
como moduladores selectivos del receptor
androgeno (SARMS)

declar asimismo que ced y transf sin reserva ni
limitacion, a favor de

la sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Belgica

domiciliada en Beerse, Belgica

todos los derechos inherentes a dicha invencion y
que la citada sociedad queda facultada para solicitar
en su nombre la patente correspondiente en la
Republica de Colombia.

JAMES C. LANTER

Zhihua Sui
ZHIHUA SUI

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mi,
Notario Publico,

a quien doy fe de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mi que otorga el
mismo para los fines y propositos que en el se
expresan.

NOTARIO PUBLICO

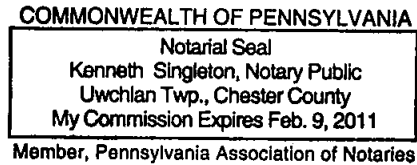
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 9/12/2008 , personally appeared before
me, a Notary Public, Zhihua Su

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

Kenneth Singleton
NOTARY PUBLIC
STATE OF Pennsylvania
COUNTY OF Chester
My commission expires: Feb. 9, 2011

NOTARY SEAL



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mi,
Notario Publico,

a quien doy fe de conocer y me consta que la
persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mi que otorga el
mismo para los fines y propositos que en el se
expresan.

NOTARIO PUBLICO

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this , personally appeared before
me, a Notary Public,

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

NOTARY PUBLIC
STATE OF
COUNTY OF
My commission expires:

NOTARY SEAL

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 200830553 de 23 de septiembre de 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de cesión y una certificación notarial individual en inglés con su correspondiente texto en español razón por la cual no se hace su traducción.

Notario Público, Estado de pensilvania, Condado de chester, mi comisión termina el 9 de febrero de 2011
Sello notarial: Commonwealth de Pensilvania, Kenneth Singleton, Notario Público, Condado de Chester, mi comisión termina el 9 de febrero de 2011, miembro de la Asociación de Notarios de Pensilvania.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Kenneth Singleton
3. Actuando en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de Kenneth Singleton, Notario Público, Condado de Chester, Commonwealth de Pensilvania

CERTIFICADO

5. En Harrisburg, Pensilvania
6. El día 23 de septiembre de 2008
7. Por pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pensilvania
8. No. 200830553
9. Sello/estampilla
10. Firma

(fdo) Pedro A. Cortés,
Sello: Secretario del Commonwealth de Pensilvania

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 OCT - 8 A 9:53
JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
8 4 9 4
Jimena Escobar
SECRETARIA DE EL
MINISTERIO DE EL
RELACIONES INDICADAS

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CHRISTINA A CLICKNER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CHRISTINA A CLICKNER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY.
6. THE 11TH DAY OF SEPTEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A339684
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



130
FRD2603COPCT

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Assignment document as filed in the U.S. Patent Office in connection with USSN 60/761,548 filed JANUARY 24, 2006.



Christina A. Clickner
(Notary Public of New Jersey)
My Commission Expires:
March 2, 2010

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/761,548
Filed January 24, 2006

WHEREAS,

Vernon C. Alford, Jr., having a principle place of business at Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 USA;

James C. Lanter, having a principle place of business at Johnson & Johnson pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pennsylvania 19341 USA; and

Raymond A. Ng, having a principle place of business at AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 3004 USA;

and respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

NOVEL 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AS SELECTIVE ANDROGEN
RECEPTOR MODULATORS (SARMS)

for which they have executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a corporation of the country of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed

132

by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

133

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 19 day of Dec, 2006.

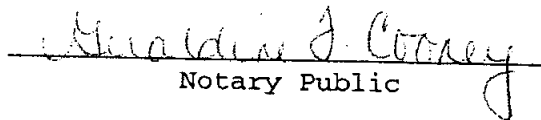
 (L.S.)
Vernon C. Alford, Jr.

STATE OF PENNSYLVANIA)

) ss.

COUNTY OF Montgomery)

BE IT REMEMBERED, That on this 19th day of December,
2006, before me, a Notary Public, personally appeared **Vernon C.
Alford, Jr.**, who I am satisfied is the person named in and who
executed the foregoing instrument in my presence, and I having
first made known to him the contents thereof, he did acknowledge
that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary
act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Geraldine F. Cooney, Notary Public
Uwchlan Twp., Chester County
My Commission Expires June 7, 2008
Member, Pennsylvania Association Of Notaries

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 20th day of Dec., 2006.

James C. Lanter (L.S.)

STATE OF PENNSYLVANIA)

) ss.

COUNTY OF Montgomery)

BE IT REMEMBERED, That on this 20th day of December, 2006, before me, a Notary Public, personally appeared James C. Lanter, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine J. Cooney
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Geraldine F. Cooney, Notary Public
Uwchlan Twp., Chester County
My Commission Expires June 7, 2008
Member, Pennsylvania Association Of Notaries

139

Raymond A. Ng

STATE OF GEORGIA

) SS.

BE IT REMEMBERED, That on this

day of

200__, before me, a Notary Public, personally appeared Raymond A. Ng, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/761,548
Filed January 24, 2006

WHEREAS,

Vernon C. Alford, Jr., having a principle place of business at Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pennsylvania 19477 USA;

James C. Lanter, having a principle place of business at Johnson & Johnson pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pennsylvania 19341 USA; and

Raymond A. Ng, having a principle place of business at AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 3004 USA;

and respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

NOVEL 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AS SELECTIVE ANDROGEN
RECEPTOR MODULATORS (SARMS)

for which they have executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a corporation of the country of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed

137

by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

138

(L.S.)

) SS.

)

Notary Public

139

James C. Lanter

·) ss.

)

Notary Public

140

Raymond A. Ng

STATE OF GEORGIA)
COUNTY OF Gwinnett)

BE IT REMEMBERED, That on this 11 day of January, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Raymond A. Ng, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **A325980** de 1 de mayo de 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de cesión.

PRD2603COPCT

CERTIFICACION

Por medio del presente certifico que he comparado el documento adjunto con el original y que este documento es una copia verdadera del documento de Cesión original tal cual como fue presentado y registrado en la Oficina de Patentes de Estados Unidos en relación con USSN 60/761,548 presentada el 24 DE ENERO DE 2006.

(fdo) Christina A. Clickner, Notario Público

Mi comisión termina el 2 de marzo del 2010

(sello notarial, Estado de New Jersey)

ARCHIVO No. PRD2603
Inventores Conjuntos

CESION

Número de serie 60/761,548

Presentada Enero 24, 2006

CONSIDERANDO que,

Vernon C. Alford, Jr. teniendo un lugar de negocios principal en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pensilvania 19477, Estados Unidos;


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

James C. Lanter, teniendo un lugar de negocios principal en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pensilvania 19477, Estados Unidos; y

Raymond A. Ng, Teniendo un lugar de negocios principal en AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 3004, Estados Unidos;

y respectivamente (de ahora en adelante denominados "Cedentes"), han realizado ciertos novedosos y útiles inventos o descubrimientos relacionados con

BENZIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS NOVEDOSOS COMO MODULADORES
SELECTIVOS DEL RECEPTOR ANDROGENO (SARMS por sus siglas en
inglés)

para el cual han ejecutado una solicitud para Título de Patente en los Estados Unidos; y

CONSIDERANDO que Janssen Pharmaceutica N.V., una sociedad de Bélgica, (de ahora en adelante denominada "Cesionario"), esta deseosa de adquirir la totalidad de los derechos, títulos e intereses de los Cedentes sobre el mismo:

AHORA, POR LO TANTO, SE HACE SABER que por la suma y en consideración de la misma por Un Dólar y otras consideraciones de valor, del cual se acusa recibo por medio del presente escrito, los Cedentes han vendido, cedido y transferido, y por medio del presente venden, ceden y transfieren al Cesionario la totalidad del derecho, título e interés relacionado con los inventos y descubrimientos mencionados en dicha solicitud, cuya identificación por

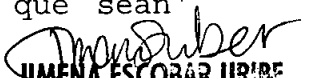

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

número de serie y fecha de presentación cuando sea disponible se autoriza por medio del presente y con dicha solicitud, todas las sustituciones, divisiones y continuaciones de la misma y con todos los Títulos de Patentes de los Estados Unidos de América o extranjeras que sean otorgados para dichos inventos y descubrimientos y con todas las prórrogas, renovaciones y re-expediciones de la misma, para que sean de y disfrutadas por el Cesionario, sus sucesores y cesionarios, tan amplia y cabalmente como los mismos hubieran sido encabezados y disfrutados por los Cedentes si esta Cesión y venta no se hubiera realizado;

Y, los Cedentes por medio del presente autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos expedir el Título de patente en concordancia con esta Cesión;

Y, por las consideraciones anteriores, los Cedentes pactan y acuerdan con el Cesionario que él tiene un título entero y sin cargas sobre los inventos y descubrimientos descritos atrás y aquí cedidos, cuyo título ellos garantizan al Cesionario, sus sucesores y cesionarios;

Y, por las consideraciones anteriores, los Cedentes además pactan y acuerdan que, cuando les sea solicitado y sin costo adicional para ellos, comunicarán al Cesionario o sus representantes cualquier hecho de que tengan conocimiento relacionado con dichos inventos y descubrimientos, testificarán en cualquier interferencia o procedimientos legales relacionados con dichos inventos y descubrimientos y suscribirán cualquier documento adicional que sea necesario para permitir al Cesionario o sus representantes, sucesores, nominados o cesionarios que aseguren la completa protección para los mencionados inventos o descubrimientos o que sean


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

necesarios para conferir al Cesionario el título completo de dichos inventos y descubrimientos y las patentes aquí transmitidas y para permitirle registrar dicho título.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy 19 de diciembre de 2006

(fdo) Vernon C. Alford, Jr. (L.S.)

Estado de Pensilvania
Condado de Montgomery

QUE SEA RECORDADO, que el día 19 de diciembre de 2006, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **Vernon C. Alford, Jr.**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

(fdo) (firma ilegible) Notario Público;

Sello: Commonwealth de Pensilvania, Geraldine F. Cooney, Notario Público, Condado Chester, Mi Comisión termina el 7 de junio de 2008, miembro de la Asociación de Notarios de Pensilvania

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy 20 de diciembre de 2006

(fdo) James C. Lanter (L.S.)

Estado de Pensilvania
Condado de Montgomery


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

QUE SEA RECORDADO, que el día 20 de diciembre de 2006, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **James C. Lanter**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

(fdo) (firma ilegible) Notario Público;

Sello: Commonwealth de Pensilvania, Geraldine F. Cooney, Notario Público, Condado Chester, Mi Comisión termina el 7 de junio de 2008, miembro de la Asociación de Notarios de Pensilvania

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy de de 200

Raymond A. Ng (L.S.)

Estado de Georgia
Condado de

QUE SEA RECORDADO, que el día de de 200, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **Raymond A. Ng**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

Notario Público


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

146

ARCHIVO No. PRD2603
Inventores Conjuntos

CESION

Número de serie 60/761,548
Presentada Enero 24, 2006

CONSIDERANDO que,

Vernon C. Alford, Jr. teniendo un lugar de negocios principal en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Welsh & McKean Roads, P.O. Box 776, Spring House, Pensilvania 19477, Estados Unidos;

James C. Lanter, teniendo un lugar de negocios principal en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Exton, Pensilvania 19477, Estados Unidos;
y

Raymond A. Ng, Teniendo un lugar de negocios principal en AtheroGenics, Inc., 8995 Westside Parkway, Alpharetta, Georgia 3004, Estados Unidos;

y respectivamente (de ahora en adelante denominados "Cedentes"), han realizado ciertos novedosos y útiles inventos o descubrimientos relacionados con

BENZIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS NOVEDOSOS COMO MODULADORES
SELECTIVOS DEL RECEPTOR ANDROGENO (SARMS por sus siglas en
inglés)

para el cual han ejecutado una solicitud para Título de Patente en los Estados Unidos; y


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

CONSIDERANDO que Janssen Pharmaceutica N.V., una sociedad de Bélgica, (de ahora en adelante denominada "Cesionario"), esta deseosa de adquirir la totalidad de los derechos, títulos e intereses de los Cedentes sobre el mismo:

AHORA, POR LO TANTO, SE HACE SABER que por la suma y en consideración de la misma por Un Dólar y otras consideraciones de valor, del cual se acusa recibo por medio del presente escrito, los Cedentes han vendido, cedido y transferido, y por medio del presente venden, ceden y transfieren al Cesionario la totalidad del derecho, título e interés relacionado con los inventos y descubrimientos mencionados en dicha solicitud, cuya identificación por número de serie y fecha de presentación cuando sea disponible se autoriza por medio del presente y con dicha solicitud, todas las sustituciones, divisiones y continuaciones de la misma y con todos los Títulos de Patentes de los Estados Unidos de América o extranjeras que sean otorgados para dichos inventos y descubrimientos y con todas las prórrogas, renovaciones y re-expediciones de la misma, para que sean de y disfrutadas por el Cesionario, sus sucesores y cesionarios, tan amplia y cabalmente como los mismos hubieran sido encabezados y disfrutados por los Cedentes si esta Cesión y venta no se hubiera realizado;

Y, los Cedentes por medio del presente autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos expedir el Título de patente en concordancia con esta Cesión;

Y, por las consideraciones anteriores, los Cedentes pactan y acuerdan con el Cesionario que él tiene un título entero y sin cargas sobre los inventos y descubrimientos


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

descritos atrás y aquí cedidos, cuyo título ellos garantizan al Cesionario, sus sucesores y cesionarios;

Y, por las consideraciones anteriores, los Cedentes además pactan y acuerdan que, cuando les sea solicitado y sin costo adicional para ellos, comunicarán al Cesionario o sus representantes cualquier hecho de que tengan conocimiento relacionado con dichos inventos y descubrimientos, testificarán en cualquier interferencia o procedimientos legales relacionados con dichos inventos y descubrimientos y suscribirán cualquier documento adicional que sea necesario para permitir al Cesionario o sus representantes, sucesores, nominados o cesionarios que aseguren la completa protección para los mencionados inventos o descubrimientos o que sean necesarios para conferir al Cesionario el título completo de dichos inventos y descubrimientos y las patentes aquí transmitidas y para permitirle registrar dicho título.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy de de 200

Vernon C. Alford, Jr. (L.S.)

Estado de Pensilvania

Condado de

QUE SEA RECORDADO, que el día de de 200, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **Vernon C. Alford, Jr.**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

144

Notario Público

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy de de 200

James C. Lanter (L.S.)

Estado de Pensilvania
Condado de

QUE SEA RECORDADO, que el día de de 200, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **James C. Lanter**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

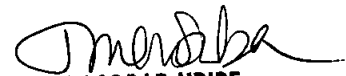
Notario Público

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente han estampado su firma y sello, hoy de de 200

(fdo) Raymond A. Ng (L.S.)

Estado de Georgia
Condado de Gwinnett

QUE SEA RECORDADO, que el día 11 de enero de 2007, ante mí, Notario Público, compareció personalmente **Raymond A. Ng**, quien es la persona nombrada en el instrumento precedente y quien lo suscribió en mi presencia, y habiéndole yo indicado el contenido del mismo, ella reconoció que lo firmó, selló y


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

otorgó como un acto voluntario para los usos y propósitos allí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario Público

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por:
Christina A. Clickner
3. Actuando en su calidad de:
Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:
Christina A. Clickner, Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 11 de septiembre de 2008
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. NO. A339684
9. Sello/Estampilla
10. Firma

(fdo) ilegible
Sello del Estado de Nueva Jersey


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2000 OCT -1 A 9:49

MSL

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

825010

Juanita Escobar
CONTINUA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 78394
	Solicitud internacional	PCT/US2007/060883
	Fecha inicio fase nacional	24/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9405
	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,

27 NOV. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall