



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-106847

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
INDAZOLIL, UREAS QUE INHIBEN RECEPTORES
VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/416**

71. SOLICITANTE **ABBOTT LABORATORIES**

DOMICILIO **ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **- 7 OCT. 2008**

(FORMA P 10)

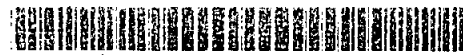
Pib
FN. 14-12-2008

14-10-2008
14-10-2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106847-00000-0000

Fecha: 2008-10-07 16:27:58 Dep: 2026 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Art: 411 PRESENTACION Folios: 82

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**

Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: LUKIN, Kirill A.; CHI-PING HSU, Margaret; FERNANDO, Dilinie P.; KOTECKI, Brian J. y LEANNA, Marvin R.

Dirección: 158 E. Colonial Dr., Vernon Hills Illinois 60061; 729 Cherry Ave., Lake Forest, Illinois 60045; 5 S. June Terrace, Lake Forest, Illinois 60045 y 8451 S. Griffin Ave., Oak Creek, WI 53154 y 1025 Pope's Creek Circle, Grayslake, Illinois 60030.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/066605

Fecha: 13/04/2007

Publicación Internacional No. WO 2007/121339 A3

Fecha: 25/10/2007

⑥

Título (54) "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/416

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

14/04/2006

60/792,099

⑨

Comprobante de Pago No. 08-78,881

Fecha: Octubre 3 de 2008

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:

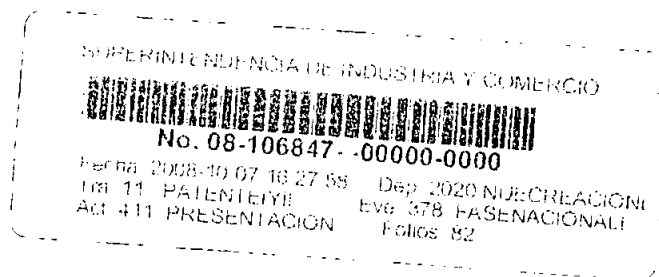
12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA-RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690-713 Usaquén T.P. 53-215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,881
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891913	03/10/2008	12,255,000.00

***** CONCEPTO *****

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. _____

ANEXO

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

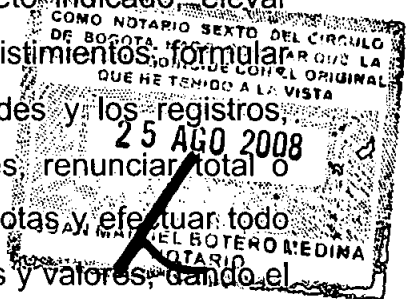

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-16-324
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o



demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

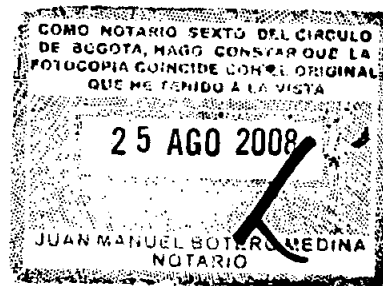
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de julio de 2004

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher

Vicepresidente, Secretaria y Asesor Legal General Asistente

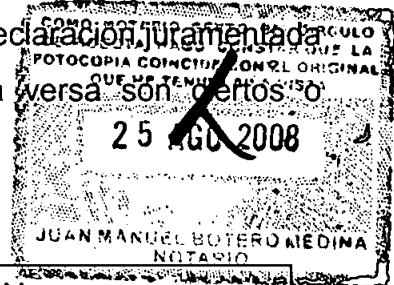


CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América)
Estado de) ss:
Condado de)

En este día 12 de julio de 2004, compareció Laura J. Schumacher, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ella es la Vicepresidenta, Secretaria y Asesora de ABBOTT LABORATORIES, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Chicago, Estado de Illinois, con fecha 12 de septiembre de 2003, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.



(firma: ilegible)

Notario Público

SELLO OFICIAL
Trina Lee Ruiz
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 6-11-2007

Estado de Illinois
Secretario de Estado
Springfield, Illinois

Apostilla

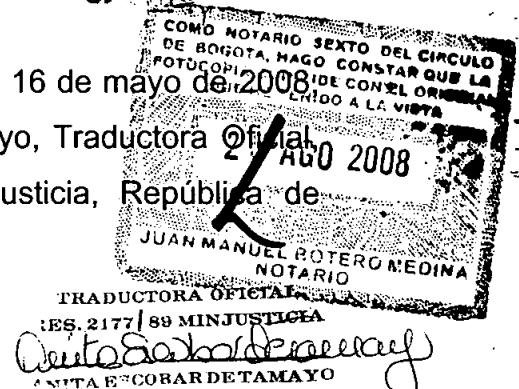
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
3. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el día 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- Jesse White
- Secretario de Estado
- Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de mayo de 2008
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial
Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
Colombia.



Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

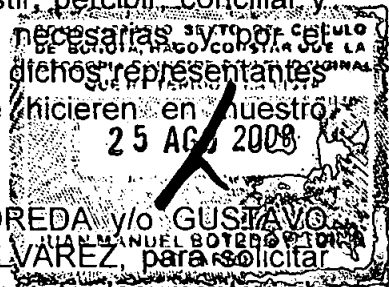
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

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

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

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

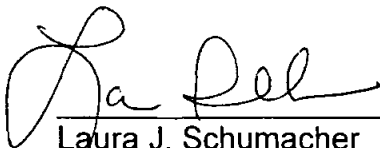
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

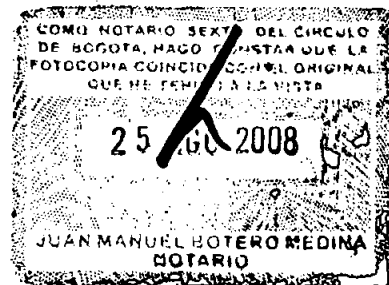
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which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

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

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
 Estado de {ss
 Condado de
 Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
 Laura J. Schumacher, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 éles Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
 de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
 documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Illinois, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Abbott Park, Condado de Lake
 Estado de Illinois, Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social conforme a las leyes del Estado de
 Illinois, Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Chicago
 Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

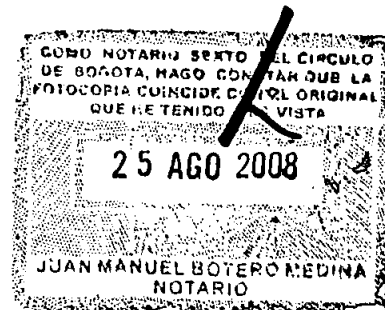
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

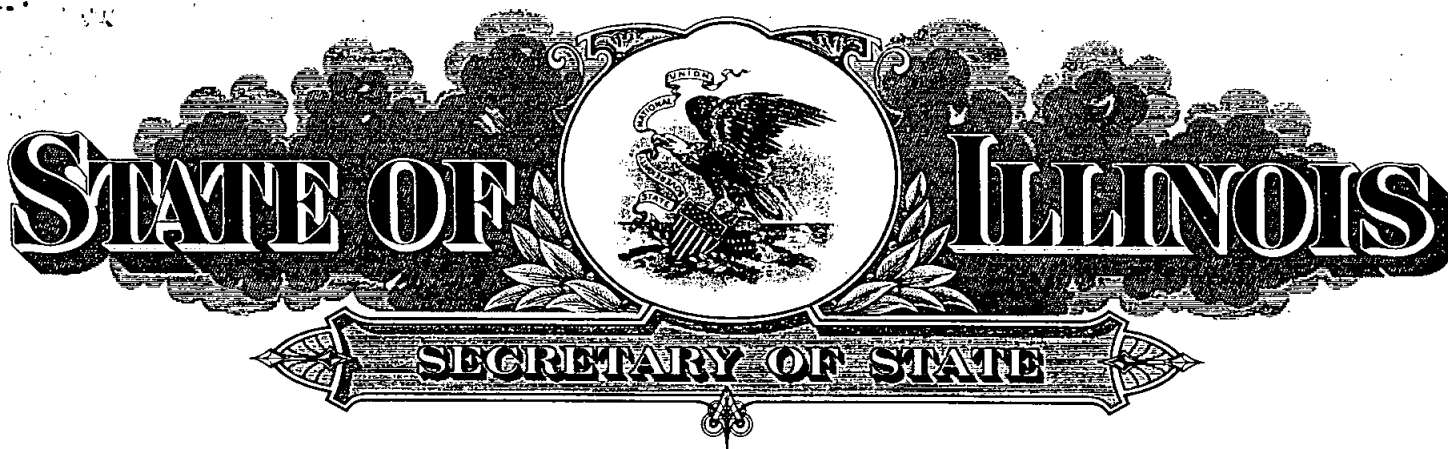
United States of America
 State of {ss
 County of
 On this 12th day of July, 2004,
 personally
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice President
 Secretary and Deputy
 General Counsel of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
 Corporation organized and existing under the laws of
 the State of Illinois, United
 States of America, domiciled at the City of Abbott Park
 County of Lake
 State of Illinois, United States of America,
 legally constituted for a period of tenure not yet
 expired, which exercises its corporate purposes
 according to the laws of the State of Illinois,
 United States of America; that the deponent is
 authorized by said Company to confer this power of
 attorney; that the seal affixed hereunto by the
 deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that the
 purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Chicago, State of Illinois, under date of
 September 12, 2003, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Trina Lee Ruiz





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

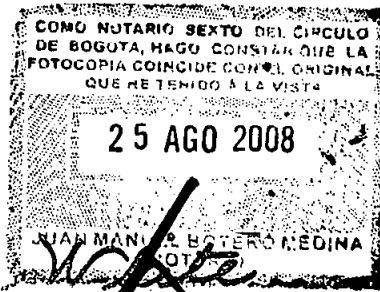
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by TRINA LEE RUIZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified.

5. Springfield, Illinois
6. JULY 20, 2004
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S04VB11001
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 07-10-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/416

(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es) LUKIN, Kirill A.; CHI-PING HSU, Margaret; FERNANDO, Dilinie P.; KOTECKI, Brian J. y LEANNA, Marvin R.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/792,099

14-04-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-11-08

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

Fecha de presentación de la solicitud: 13-04-07

No. de solicitud **PCT/US2007/066605**

(87) Publicación internacional

Fecha: 25-10-07

N° publicación: **WO 2007/121339 A3**

(54) Título: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)"

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-10-08

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/416

(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es) LUKIN, Kirill A.; CHI-PING HSU, Margaret; FERNANDO, Dilinie P.; KOTECKI, Brian J y LEANNA, Marvin R.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
60/792,099 14-04-06 US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-11-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-04-07
No. De solicitud PCT/US2007/066605

(87) Publicación internacional:

Fecha: 25-10-07

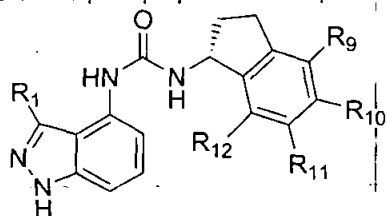
No. Publicación : WO 2007/121339 A3

(54) Título: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula estructural (I),



(I)

en donde, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ se seleccionen en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo;

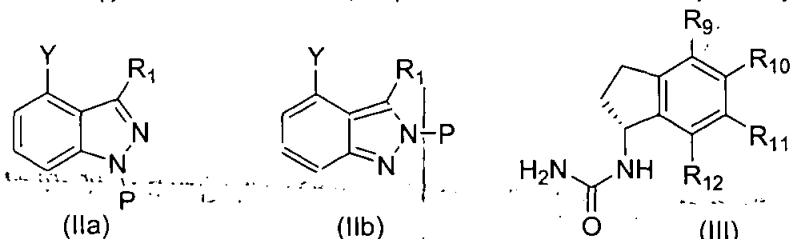
R_A es hidrógeno o alquilo;

R_B es alquilo, arilo, o arilalquilo; y

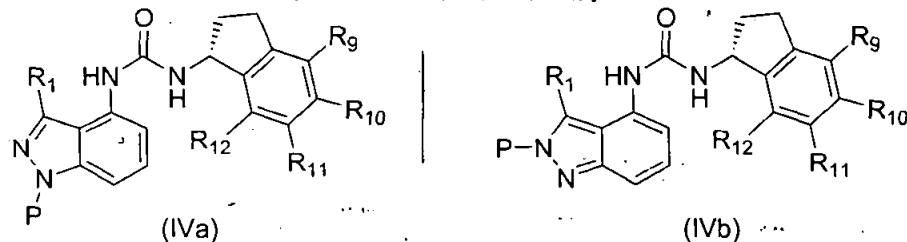
Z_A y Z_B son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo, o arilalquilo,

que comprende los pasos de:

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en donde P se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxycarbonilo, R₁ se define bajo el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina,



para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en donde R₁, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ tienen los valores definidos para el compuesto de fórmula (I),



y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I).

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
GREGORY M. ZINKL
DYKEMA GOSSETT PLLC
10 S. WACKER DR.
SUITE 2300
CHICAGO, IL 60606

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	25 JUL 2008
Applicant's or agent's file reference 065483-0781	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US07/66605	International filing date (day/month/year) 13 April 2007 (13.04.2007)
Applicant ABBOTT LABORATORIES	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer JANET L. COPPINS Telephone No. 571.272.0600
--	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 065483-0781	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/US07/66605	International filing date (day/month/year) 13 April 2007 (13.04.2007)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14 April 2006 (14.04.2006)
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 Rule 43.6 bis(a)

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/66605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/416(2006.01);C07D 231/56(2006.01)

USPC: 514/405;548/360.1

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/405; 548/360.1

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN databases Online: FILE REG, FILE CAPLUS. structure search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	U.S. Pat. No. 7,015,233 B2 (Gomtsyan et al) 21 March 2006 (21.03.2006), see entire document	1-44

☐ 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

"B" earlier application or patent 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

23 June 2008 (23.06.2008)

Date of mailing of the international search report

25 JUL 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

JANET L. COPPINS

Telephone No. 571.272.0600

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/121339 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/416 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)

(74) Agents: ZINKL, Gregory M. et al.; Dykema Gossett PLLC, 10 S. Wacker Dr., Suite 2300, Chicago, Illinois 60606 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/066605

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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.

(22) International Filing Date: 13 April 2007 (13.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/792,099 14 April 2006 (14.04.2006) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT LABORATORIES [US/US]; Department D377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3502 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LUKIN, Kirill A. [US/US]; 158 E. Colonial Dr., Vernon Hills, Illinois 60061 (US). CHI-PING HSU, Margaret [US/US]; 729 Cherry Ave., Lake Forest, Illinois 60045 (US). FERNANDO, Dilinie P. [LK/US]; 5 S. June Terrace, Lake Forest, Illinois 60045 (US). KOTECKI, Brian J. [US/US]; 8451 S. Griffin Ave., Oak Creek, WI 53154 (US). LEANNA, Marvin R. [US/US]; 1025 Pope's Creek Circle, Grayslake, Illinois 60030 (US).

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:
2 October 2008



WO 2007/121339 A3

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF INDAZOLYL UREAS THAT INHIBIT VANILLOID SUBTYPE 1 (VR1) RECEPTORS

(57) Abstract: The present invention relates to a process of preparing indazolyl ureas that are useful as antagonists of the vanilloid receptor subtype 1 (VR1).

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
GREGORY M. ZINKL
DYKEMA GOSSETT PLLC
10 S. WACKER DR.
SUITE 2300
CHICAGO, IL 60606

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 065483-0781	Date of mailing (day/month/year) 25 JUL 2008
International application No. PCT/US07/65605	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant ABBOTT LABORATORIES	International filing date (day/month/year) 13 April 2007 (13.04.2007)

- ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):
When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.
Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.
For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
- ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
- ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
- Reminders**
Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90btr.1 and 90btr.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer JANET L. COPPINS Telephone No. 571.272.0600
---	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
GREGORY M. ZINKL
DYKEMA GOSSETT PLLC
10 S. WACKER DR.
SUITE 2300
CHICAGO, IL 60606

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) 25 JUL 2008	
Applicant's or agent's file reference 065483-0781	
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US07/66605	International filing date (day/month/year) 13 April 2007 (13.04.2007)
Priority date (day/month/year) 14 April 2006 (14.04.2006)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/416 (2006.01); C07D 231/56 (2006.01) USPC: 514/405; 548/360.1	
Applicant ABBOTT LABORATORIES	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 23 June 2008 (23.06.2008)	Authorized officer JANET L. COPPINS Telephone No. 571.272.0600
--	--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US07/66605

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/66605

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

I. Statement

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-44</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-44</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-44</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-44 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by U.S. Pat. No. 7,015,233. The '233 patent teaches indazole compounds according to formula I, that are the same as those instantly claimed, and their processes of preparation and methods of use.

Claims 1-44 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be produced in the pharmaceutical industry and is useful for treating urinary incontinence, for example.

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN
RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)**

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

La presente invención se relaciona con un proceso de preparar indazolilureas que son útiles como antagonistas del receptor de vaniloide de subtipo 1 (VR1).

**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE INDAZOLIL UREAS QUE INHIBEN
RECEPTORES VANILOIDE DEL SUBTIPO 1 (VR1)**

Campo de la invención

La invención se relaciona con el proceso para la preparación de indazolil ureas que son útiles como inhibidores del receptor de vaniloide del subtipo 1 (VR1). La invención también se relaciona con los intermediarios del proceso que generan las indazolil ureas y usos de los mismos.

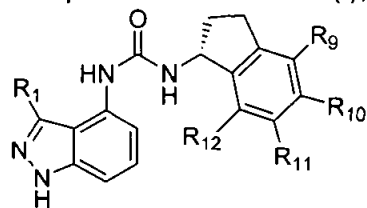
Antecedentes

Los compuestos de fórmula general (I) que son antagonistas del receptor de vaniloide del subtipo 1 (VR1) se prepararon originalmente a través de una ruta sintética descrita en USSN:10/864.068. La ruta sintética en esta invención se basa en el tratamiento de una nitroanalina con nitrito de sodio para formar un intermediario nitroindazol. Desarrollos recientes han provisto una nueva ruta sintética altamente eficiente, que genera menos impurezas y presenta un proceso más rentable para la generación de este compuesto valioso. La nueva ruta también incorpora los siguientes métodos químicos innovadores: un nuevo método para la preparación de 4-haloindazoles a través de la condensación de los correspondientes benzaldehídos halogenados o ciertos anillos de benceno sustituidos con cetonas halogenados con hidrazina; un método para la protección selectiva de haloindazoles en la posición N1 ó N2 y un método para la conversión de haloindazoles a indazolil ureas.

Los compuestos de fórmula general (I) que son antagonistas del receptor de vaniloide del subtipo 1 (VR1) son útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con hiperactividad del receptor de vaniloide del subtipo 1 tal como se describe en USSN:10/864.068.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe un nuevo proceso para preparar compuestos de fórmula (I),



(I),

en donde, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$, y $(Z_AZ_BN)sulfonilo$;

R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionen en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$, y $(Z_AZ_BN)sulfonilo$;

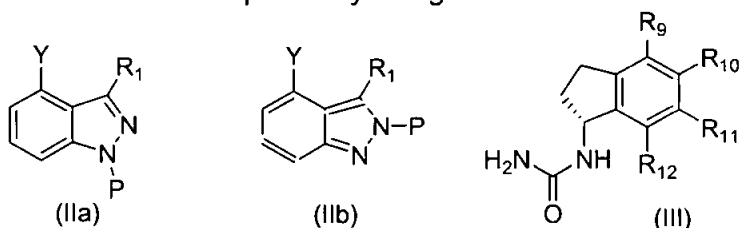
R_A es hidrógeno o alquilo;

R_B es alquilo, arilo, o arilalquilo; y

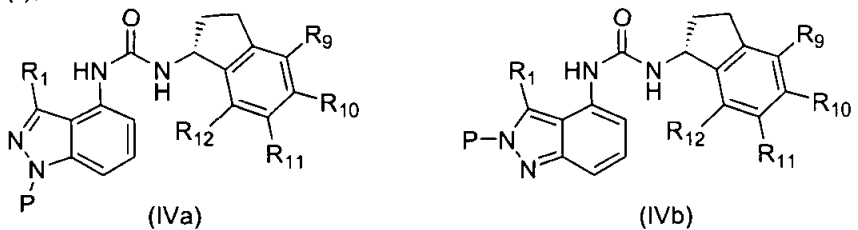
Z_A y Z_B son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo, o arilalquilo,

que comprende los pasos de:

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que comprende un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en donde P se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxycarbonilo, R_1 se define bajo el compuesto de fórmula (I) y Y es cloro o bromo, en presencia de un catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina,



para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en donde R_1 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} tienen los valores definidos para el compuesto de fórmula (I),



y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control del dolor y desórdenes urinarios en mamíferos por inhibición del receptor VR1.

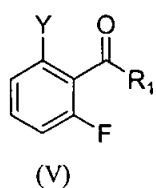
Se entiende que el proceso de esta invención se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte, preferentemente nitrógeno. Contemplado dentro del alcance de esta invención, se entiende que hay varios catalizadores de paladio que se pueden utilizar en el paso (a) que incluye, sin carácter taxativo, acetato de paladio y $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$. Se entiende que en el alcance de esta invención, el ligando en base a fosfina puede incluir ligandos de fosfina que son utilizados por una persona con experiencia en la materia de las reacciones de acoplamiento de este tipo. Entre los ligandos de fosfina más preferidos se incluyen, sin carácter taxativo, Xantphos, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo y 5-(di-t-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'-H-[1,4']bipirazolilo. También se entiende que en el proceso de esta invención, la base del paso (a) puede ser fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio.

También se entiende que en el proceso de esta invención, la mezcla del paso (a) se calienta a reflujo durante entre 2 y 20 horas, en un solvente orgánico que incluye, sin carácter taxativo, THF, tolueno, DMF, NMP o etilenglicol dimetil éter, preferentemente etilenglicol dimetil éter. En ciertas formas de realización, en donde Y es bromo, la mezcla del paso (a) por lo general se calienta durante aproximadamente 2 y aproximadamente 10 horas en etilenglicol dimetil éter. En algunos casos, donde Y es bromo, la mezcla del

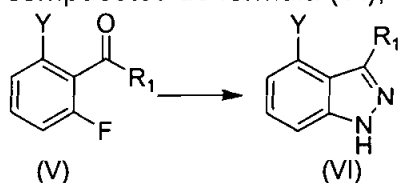
paso (a) se calienta durante aproximadamente 5 horas. En ciertas formas de realización, en donde Y es bromo, entre las condiciones preferidas se incluyen el uso de $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$, Xantphos y carbonato de cesio en el paso (a).

En otras formas de realización, en donde Y es cloro, la mezcla del paso (a) por lo general se calienta durante aproximadamente 5 y aproximadamente 20 horas en etilenglicol dimetil éter. Cuando Y es cloro, el catalizador de paladio preferido es acetato de paladio. En cierta forma de realización de la presente invención en donde Y es cloro, se describe el uso de acetato de paladio, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo y fosfato de potasio en el paso (a). Estos pasos por lo general están seguidos de filtración y/o precipitación para proveer la composición que consiste del compuesto de fórmula (IVa) ó (IVb) o la mezcla de los mismos.

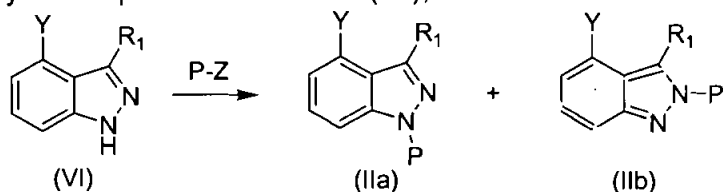
La presente invención también incluye un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb) tal como se describe en el esquema 1. En una forma de realización que describe el proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb), se describe el paso (a), en donde el tratamiento de un meta-cloro o meta-bromo fluorobenceno con una base tal como, sin carácter taxativo, diisopropilamida de litio, dicitclohexiamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente se lleva a cabo entre una temperatura de entre aproximadamente -50°C y aproximadamente -78°C durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas. El proceso además comprende el tratamiento de la mezcla fría con un compuesto de fórmula $\text{R}_1\text{C}(=\text{O})\text{-X}$, en donde R_1 es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, fenoxilo, o nitrofenoxilo, para proveer un compuesto de fórmula (V),



El proceso de la presente invención además comprende el tratamiento del compuesto de fórmula (V) con hidrazina en un solvente que incluye, sin carácter taxativo, DMF, DMSO, o THF, preferentemente DMSO para obtener compuestos de fórmula (VI),



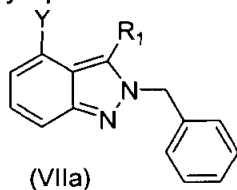
El proceso además comprende el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con un reactivo P-Z, en donde P se selecciona del grupo formado por alcoxilquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo, tal como, sin carácter taxativo, cloruro de acetilo, anhídrido acético, bromuro de bencilo, cloroformiato de bencilo y dicarbonato de di-*tert*-butilo, para proveer la composición que consiste del compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb),



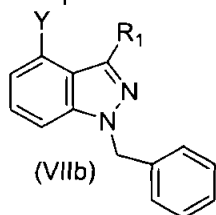
En una forma de realización de la invención se describe el proceso que además comprende el calentamiento y agitación de la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en solvente orgánico, por ejemplo *N,N*-dimetil formamida, DMA, NMP, preferentemente DMF, a una temperatura entre

aproximadamente 40°C y aproximadamente 120°C durante el período de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 30 horas para introducir un grupo protector bencilo en uno de los átomos de nitrógeno.

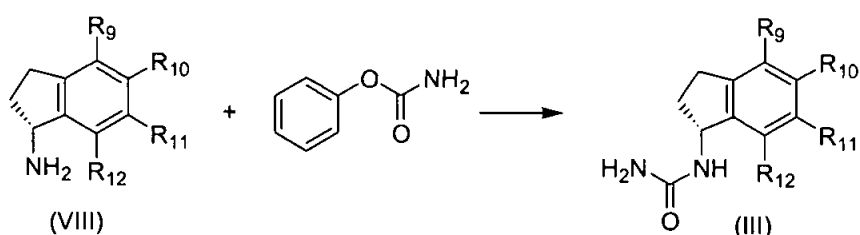
En otra forma de realización preferida, el proceso además incluye el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de entre aproximadamente 105°C y aproximadamente 115°C durante un período entre aproximadamente 20 horas y aproximadamente 24 horas, para proveer el compuesto de fórmula (VIIb),



En otra forma de realización, el proceso además describe el calentamiento y agitación de la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C durante un período entre aproximadamente 20 horas y aproximadamente 24 horas para proveer el compuesto de fórmula (VIIa),

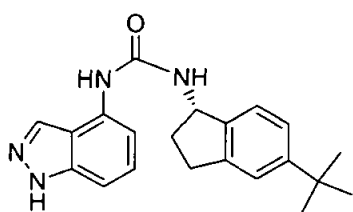


El proceso de la presente invención también describe el tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) tal como se describe en el esquema 3 para obtener un compuesto de fórmula (III),



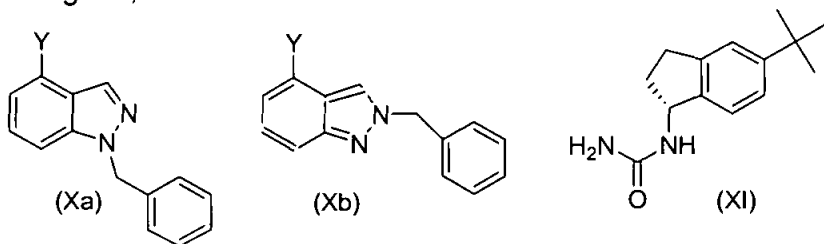
El proceso también describe el tratamiento de la composición que consiste del compuesto de fórmula (VIIa), el compuesto de fórmula (VIIb) o la mezcla de los mismos, en donde R_1 se define bajo el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada del grupo formado por carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, en presencia de catalizador paladio y un ligando en base a fosfina para proveer una composición que consiste de compuestos de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en donde el grupo P es bencilo. El proceso además describe el tratamiento de la composición que consiste del compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, en donde el grupo P es bencilo con un catalizador paladio que comprende paladio o carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, preferentemente hidróxido de paladio, más preferentemente 20% de hidróxido de paladio y un donante de hidrógeno que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, o ciclohexadieno, preferentemente ácido fórmico, en un solvente que comprende solventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; preferentemente tetrahidrofurano para proveer el compuesto de fórmula (I).

La presente invención además incluye un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IX),

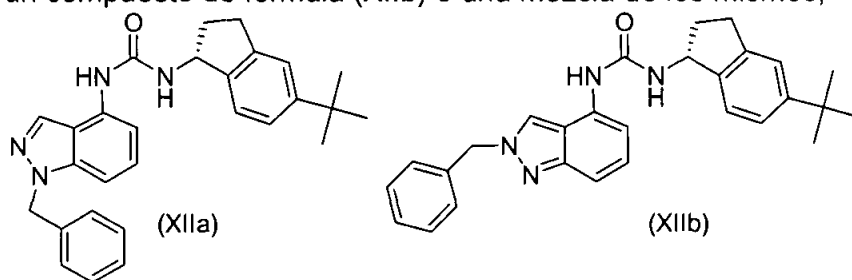


(IX),

que comprende los pasos de calentamiento, preferentemente durante entre 5 y 10 horas, de una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), una base que consiste de fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferentemente carbonato de cesio, y una composición que consiste del compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los mismos, en donde Y es cloro o bromo, en presencia de un catalizador tal como, sin carácter taxativo, $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ y un ligando en base a fosfina, que incluye sin carácter taxativo, Xantphos, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo y 5-(di-t-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'-H-[1,4']bipirazolilo bajo una atmósfera de nitrógeno,

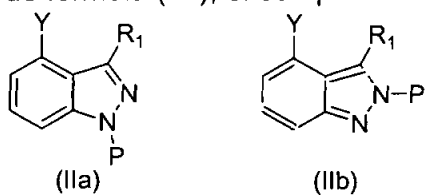


para proveer la composición que consiste de un compuesto de fórmula (XIIa), un compuesto de fórmula (XIIb) o una mezcla de los mismos,



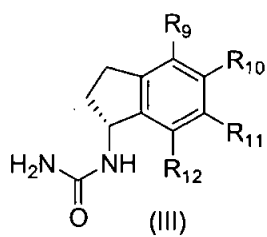
seguido por el tratamiento de la composición que consiste del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador paladio que comprende paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario, preferentemente hidróxido de paladio, más preferentemente 20% de hidróxido de paladio y un donante de hidrógeno que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, o ciclohexadieno, preferentemente ácido fórmico, en un solvente que comprende solventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; preferentemente tetrahidrofurano para proveer el compuesto de fórmula (IX).

La presente invención incluye una composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb), o la mezcla de los mismos,



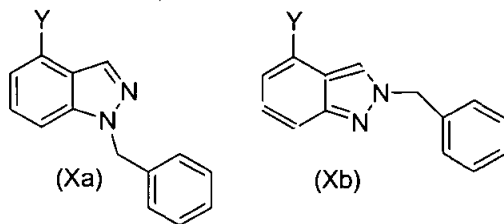
en donde Y es cloro o bromo; y R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , $(Z_AZ_BN)alquilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilo$, $(Z_AZ_BN)carbonilalquilo$, o $(Z_AZ_BN)sulfonilo$.

La presente invención también incluye un compuesto de fórmula (III),



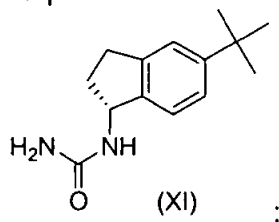
en donde R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_{AN}-$, $R_{AO}(SO)_2-$, $R_{BO}(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , (Z_AZ_BN) alquilo, (Z_AZ_BN) carbonilo, (Z_AZ_BN) carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN) sulfonilo.

La presente invención también incluye una composición, que comprende un compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb), o una mezcla de los mismos, en donde Y es cloro o bromo,



que resulta útil en el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IX).

La presente invención además incluye un compuesto de fórmula (XI),



que resulta útil en el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IX). Se entiende que los compuestos de fórmula (IIa), (IIa₁), (IIb), (IIb₂) y (III), son útiles en el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), que es representativo de compuestos de la presente invención, y que resulta útil para el tratamiento de un desorden por inhibición del receptor de vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o profármaco del mismo aceptable para uso farmacéutico. Se entiende que el desorden incluye dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperreactividad de la vejiga. También se entiende que los compuestos de fórmula (Xa), (Xb), (Xc), (Xd) y (XI), son útiles en el proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IX), que resulta útil para el tratamiento de un desorden por inhibición del receptor de vaniloide del subtipo 1 en un mamífero que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o profármaco del mismo aceptable para uso farmacéutico. Se entiende que el desorden incluye dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperreactividad de la vejiga. Definiciones

Como se los usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alqueno", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la remoción de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenos incluyen, sin carácter taxativo, etenilo, 2-

propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-dequenilo.

El término "alcoxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, sin carácter taxativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *tert*-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alcoxialcoxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de alcoxialcoxilo se incluyen, sin carácter taxativo, metoximetoxilo, etoximetoxilo y 2-etoxietoxilo.

El término "alcoxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, sin carácter taxativo, *tert*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los

ejemplos representativos de alcoxicarbonilo se incluyen, sin carácter taxativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y *tert*-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxicarbonilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, y 2-*tert*-butoxicarboniletilo.

El término "alquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin carácter taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, iso-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

El término "alquilcarbonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de alquilcarbonilo se incluyen, sin carácter taxativo, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarbonilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilcarbonilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación.

Entre los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilcarbonilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi se incluyen, sin carácter taxativo, acetiloxilo, etilcarboniloxilo, y *tert*-butilcarboniloxilo.

El término "alquilsulfonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de alquilsulfonilo se incluyen, sin carácter taxativo, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Entre los ejemplos representativos de alquiltio se incluyen, sin carácter taxativo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *tert*-butilsulfanilo, y hexilsulfanilo.

El término "alquinilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Entre los ejemplos representativos de alquinilo se incluyen,

sin carácter taxativo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo fenilo, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico fusionados en donde uno o más de los anillos fusionados es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados bicíclicos se ejemplifican por un grupo fenilo fusionado a un grupo cicloalquilo, tal como se define en la presente documentación, u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillos fusionados tricíclicos se ejemplifican por un sistema de anillos fusionados bicíclicos fusionado a un grupo cicloalquilo, tal como se describe en la presente documentación, u otro grupo fenilo. Entre los ejemplos representativos de arilo se incluyen, sin carácter taxativo, antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

Los grupos arilo de esta invención se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, alquylcarboniloxilo, alquylsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilenedioxilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $Z_C Z_D N$ -, $(Z_C Z_D N)$ alquilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilo, $(Z_C Z_D N)$ carbonilalquilo, $(Z_C Z_D N)$ sulfonilo, $-NR_A S(O)_2 R_B$, $-S(O)_2 OR_A$ y $-S(O)_2 R_A$ en donde R_A y R_B son como se los define en la presente documentación.

El término "arilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, sin carácter taxativo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "carboxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término "carboxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo carboxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de carboxialquilo se incluyen, sin carácter taxativo, carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

El término "ciano" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -CN .

El término "cianoalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo ciano, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de cianoalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un sistema de anillos monocíclico saturado que contiene

entre 3 y 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "cicloalquilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación.

El término "etilenedioxi" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ en donde los átomos de oxígeno del grupo etilenedioxi se encuentran unidos a la porción molecular progenitora a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilenedioxi se encuentran unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

El término "formilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo formilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación.

El término "halo" o "halógeno", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ ó $-\text{F}$.

El término "haloalcoxilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia al menos a un halógeno, como se define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se define en la presente documentación. Los ejemplos

representativos de haloalcoxilo incluyen, sin carácter taxativo, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo, 2-cloro-3-fluoropentiloxilo y pentafluoroetoxilo.

El término "haloalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un halógeno, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin carácter taxativo, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "haloalquiltio", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un halógeno, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquiltio, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de haloalquiltio se incluyen, sin carácter taxativo, trifluorometiltio.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un heteroarilo monocíclico o a un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo que se eligen independientemente del grupo formado por O, N, y S. El anillo de 5 miembros que contiene dos dobles enlaces puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El anillo de 6 miembros que contiene tres dobles enlaces puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, uno o dos átomos de oxígeno o uno o dos átomos de azufre. El

heteroarilo de 5 ó 6 miembros se encuentra unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Entre los ejemplos representativos de heteroarilos monocíclicos se incluyen, sin carácter taxativo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste de un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico se encuentra unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el heteroarilo bicíclico. Entre los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico se incluyen, sin carácter taxativo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, fuopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, y tienopiridinilo.

Los grupos heteroarilo de esta invención se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes que se eligen independientemente de alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, etilenedioxilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilenedioxilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $Z_C Z_D N-$,

(Z_CZ_DN)alquilo, (Z_CZ_DN)carbonilo, (Z_CZ_DN)carbonilalquilo, (Z_CZ_DN)sulfonilo, -NR_AS(O)₂R_B, -S(O)₂OR_A y -S(O)₂R_A en donde R_A y R_B son tal como se los define en la presente documentación.

El término "heterociclo", como se usa en la presente documentación, se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene uno o dos heteroátomos que se eligen independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de tres miembros no tiene ningún doble enlace. El anillo de cuatro o cinco miembros tiene entre cero y un doble enlace. El anillo de seis miembros tiene cero, uno, o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros tienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces. Los grupos heterocíclicos de la presente invención se pueden unir a la porción molecular progenitora a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Entre los ejemplos representativos de heterociclo se incluyen, sin carácter taxativo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[2.2.1]octanilo, azetidino, hexahidro-1H-azepino, hexahidroazocin-(2H)-ilo, indazolilo, morfolino, octahidroisoquinolino, piperazino, piperidino, piridinilo, pirrolidino, y tiomorfolino.

Los heterociclos de la presente invención opcionalmente están sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes que se eligen independientemente de alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilsulfonilo, alquino, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, piperidino, y oxo.

El término "hidroxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de hidroxialquilos incluyen, sin carácter taxativo, hidroximatilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxihexilo.

El término "mercapto", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -SH.

El término "mercaptoalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo mercapto, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de mercaptoalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, 2-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo.

El término "metilenodioxilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -OCH₂O- en donde los átomos de oxígeno del metilenodioxilo están unidos a la porción molecular progenitora a través de dos átomos de carbono adyacentes.

El término "nitro", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -NO₂.

El término "grupo protector de nitrógeno" como se usa en la presente documentación, designa a aquellos grupos que tienen la intención de proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógenos preferidos son acetilo, benzoilo,

bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, *tert*-butoxycarbonilo (Boc), *tert*-butilacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (trilito). Los métodos que describen cómo introducir o eliminar dichos grupos están descritos en *Protecting Groups In Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed. Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., o como es sabido por una persona con experiencia en la materia.

El término "oxo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a =O.

El término "P-Z," como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo protector de nitrógeno, que se elige del grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxycarbonilo. Los grupos P preferidos incluyen, sin carácter taxativo, a alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilalquilo y ariloxycarbonilo.

El término "R_A," como se usa en la presente documentación, hace referencia a un sustituyente que se elige del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

El término "R_B," como se usa en la presente documentación, hace referencia a un sustituyente que se elige del grupo que consiste en alquilo, arilo, y arilalquilo.

El término "sulfonilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -S(O)₂-.

El término "Z_AZ_BN-" como se usa en la presente documentación, designa a dos grupos, Z_A y Z_B, que están unidos al grupo molecular progenitor a través de un átomo de nitrógeno. Z_A y Z_B se eligen, cada uno, independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Entre los ejemplos

representativos de Z_AZ_BN - se incluyen, sin carácter taxativo, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino, y acetilmetilamino.

El término " (Z_AZ_BN) alquilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo Z_AZ_BN -, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN) alquilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.

El término " (Z_AZ_BN) carbonilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo Z_AZ_BN -, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN) carbonilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " (Z_AZ_BN) carbonilalquilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo (Z_AZ_BN) carbonilo, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de (Z_AZ_BN) carbonilalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.

El término " (Z_AZ_BN) sulfonilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo Z_AZ_BN -, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un

grupo sulfonilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de $(Z_A Z_B N)$ sulfonilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término " $Z_C Z_D N$ -" como se usa en la presente documentación, hace referencia a dos grupos, Z_C y Z_D , que están unidos al grupo molecular progenitor a través de un átomo de nitrógeno. Z_C y Z_D se eligen, cada uno, independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo y arilalquilo. Entre los ejemplos representativos de $Z_C Z_D N$ - se incluyen, sin carácter taxativo, amino, metilamino, acetilamino, bencilamino, fenilamino, y acetilmetilamino.

El término " $(Z_C Z_D N)$ alquilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $-NZ_C Z_D$, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de $(Z_C Z_D N)$ alquilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminometilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)metilo.

El término " $(Z_C Z_D N)$ carbonilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $Z_C Z_D N$ -, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de $(Z_C Z_D N)$ carbonilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(Z_CZ_DN)carbonilalquilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo (Z_CZ_DN)carbonilo, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo alquilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)carbonilalquilo se incluyen, sin carácter taxativo, (aminocarbonil)metilo, 2-((metilamino)carbonil)etilo y ((dimetilamino)carbonil)metilo.

El término "(Z_CZ_DN)sulfonilo" como se usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo Z_CZ_DN-, como se define en la presente documentación, unido al grupo molecular progenitor a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente documentación. Entre los ejemplos representativos de (Z_CZ_DN)sulfonilo se incluyen, sin carácter taxativo, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les dio el nombre que parece consistente con la nomenclatura ACD.

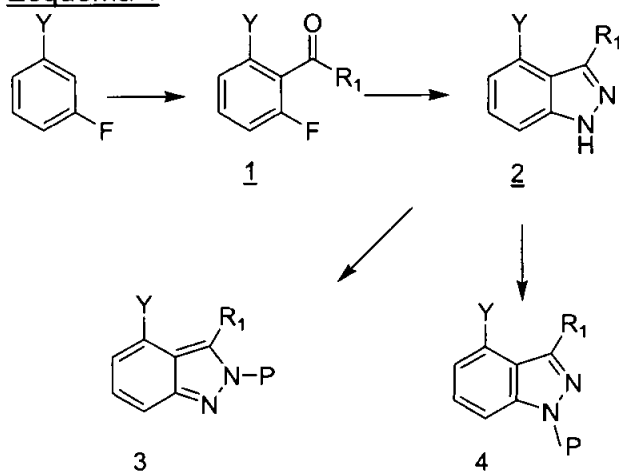
Esquemas

Los compuestos de la invención se pueden comprender mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis y siguientes métodos que ilustran un medio mediante el que se pueden preparar los compuestos.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y de los ejemplos siguientes son: DME para 1,2-dimetoxietano o etilenglicol dimetil éter, DMF para N,N-dimetilparamamida, DMSO para

dimetilsulfóxido, LDA para diisopropilamida de litio que se puede preparar mediante agregado lento de butillitio 2,5 N en hexanos a una solución de diisopropilamina en THF entre 0°C y -75°C, MTBE para metil *tert*-butiléter, THF para tetrahydrofurano, rt para “temperatura ambiente” o rango de temperatura ambiente apropiado entre alrededor de 20°C y alrededor de 30°C.

Esquema 1

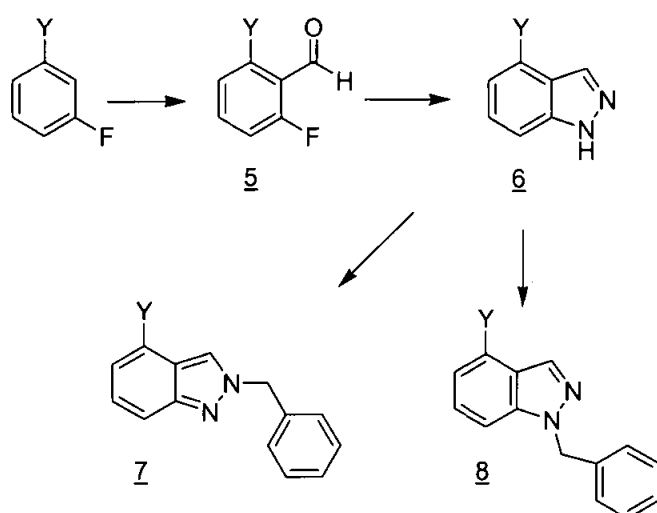


Como se muestra en el Esquema 1, cuando se trata halofluorobenceno, en donde el halo del halofluorobenceno, Y, es o bien cloro o bromo, con una base que incluye, pero sin carácter taxativo, diisopropilamida de litio (LDA), diciohexiamida de litio o un equivalente conocido por una persona con experiencia en la materia, en un solvente tal como, sin carácter taxativo, tetrahydrofurano, metil *tert*-butil éter o dietil éter, entre la temperatura de alrededor de -50°C y alrededor de -78°C durante alrededor de 1 y alrededor de 3 horas; seguido por tratamiento con compuestos de fórmula $\text{R}_1\text{C(=O)-X}$, en donde R_1 es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, fenoxilo, o nitrofenoxilo, proveerá los compuestos de fórmula **1**. En el caso en donde X es $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, la estrategia por lo general está acompañada por el agregado de un

ácido tal como ácido acético o un ácido mineral acuoso diluido. Las condiciones más preferidas incluyen, el uso de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a una temperatura de entre alrededor de -70°C y alrededor de -78°C durante alrededor de 1 hora, seguido por el agregado de $\text{R}_1\text{C}(=\text{O})-\text{X}$, seguido por el agregado de un ácido tal como ácido acético o un ácido mineral acuoso diluido, dejando que la mezcla llegue a temperatura ambiente, seguido por partición entre un solvente acuoso y un solvente orgánico, seguido por separación de la solución orgánica y concentración. Los compuestos de fórmula 1, cuando se tratan con hidrazina anhidra, o hidrazina hidratada bajo condiciones de calor proveerán indazoles de fórmula 2. Las condiciones para la ciclación incluyen calentar a entre alrededor de 50°C y alrededor de 100°C , una mezcla del compuesto de fórmula 1 con hidrazina anhidra o hidrazina hidratada en un solvente que incluye, sin carácter taxativo, DMF, DMSO o THF. Alternativamente, los compuestos de fórmula 1 que contienen un átomo de hidrógeno en el R_1 , se pueden complejar con hidroxilamina o hidroxilamina O-alquilada para formar la oxima correspondiente. La oxima puede estabilizar el grupo formilo de los compuestos de fórmula 1. La oxima se puede utilizar directamente para formar el indazol mediante calentamiento en presencia de hidrazina para proveer compuestos de fórmula 2. Los compuestos de fórmula 2, cuando se tratan con reactivos que reaccionarán con los átomos de nitrógeno para protegerlos de otras reacciones, por ejemplo P-Z, que incluye cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-*tert*-butilo o cloroformiato de 9-fluorenilmetilo, proveerán ya sea el compuesto de fórmula (3), el compuesto de fórmula (4) o bien una mezcla de ambos compuestos de fórmula (3) y de fórmula (4), dependiendo de las condiciones

que se usen. Con frecuencia se puede obtener una mezcla que contiene una mayoría de un producto versus el otro, el que además se puede purificar para aislar un compuesto del otro o al menos obtener una mezcla que se ha enriquecido en uno de los compuestos. Un grupo protector preferido para el átomo de nitrógeno de los compuestos de fórmula 2 es bencilo o un bencilo sustituido (F, OMe etc.). Los compuestos de fórmula 2 cuando se tratan con bromuro de bencilo bajo condiciones de calor específicas proveerán altos rendimientos de ya sea compuesto de fórmula 3 o de compuesto de fórmula 4, en donde P es bencilo, dependiendo de las condiciones que se utilicen. La recristalización de las mezclas de productos reducirá la cantidad de uno de los compuestos para proveer una muestra pura o altamente enriquecida en el isómero protegido N-1 (compuesto de fórmula 4) o bien en el isómero protegido N-2 (compuesto de fórmula 3), dependiendo de las condiciones y del producto que se desee. En general, el compuesto de fórmula 4 se obtiene mediante calentamiento de la mezcla de compuesto de fórmula 2 con bromuro de bencilo a la temperatura de entre alrededor de 105°C y alrededor de 115°C durante entre 20 y 24 horas, mientras que el compuesto de fórmula 3 se obtiene mediante calentamiento de la mezcla de compuesto de fórmula 2 con bromuro de bencilo a la temperatura de entre alrededor de 50°C y alrededor de 60°C durante alrededor de 20 y 24 horas. La reacción típicamente se lleva a cabo en un solvente tal como, sin carácter taxativo, DMF.

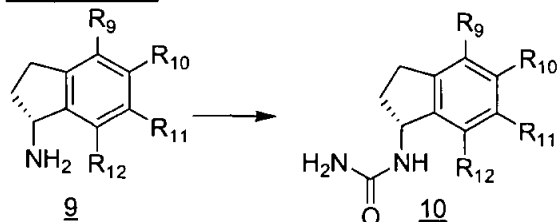
Esquema 2



En forma similar, los compuestos de fórmula 7 y 8 se pueden obtener de acuerdo al Esquema 2. El uso de N,N-dimetilformamida como compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, seguido por una estrategia ácida, tal como la agitación en presencia de ácido acético, proveerá el compuesto de fórmula 1, en donde el grupo R_1 es formilo. Cuando se trata el halofluorobenceno, en donde el halo Y es cloro o bromo, con LDA, seguido por el agregado de DMF, opcionalmente seguido por una incubación con ácido, el mismo proveerá los compuestos de fórmula 5. Los compuestos de fórmula 5, cuando se tratan con hidrazina hidratada bajo condiciones de calentamiento, proveerán indazoles de fórmula 6. Alternativamente, los compuestos de fórmula 5, cuando se tratan con hidroxilamina o hidroxilamina O-sustituída, proveerán la correspondiente oxima, que luego se puede tratar con hidrazina bajo condiciones de calentamiento, para proveer indazoles de fórmula 6. Los compuestos de fórmula 6, cuando se tratan con bromuro de bencilo bajo condiciones de calor específicas, tales como las que se describen en el Esquema 1, proveerán altos rendimientos de compuestos de fórmula 7 o bien de compuestos de fórmula 8, dependiendo de las condiciones. La recrystalización de los productos reducirá la cantidad de los

isómeros indeseados dependiendo de las condiciones y del producto que se desee.

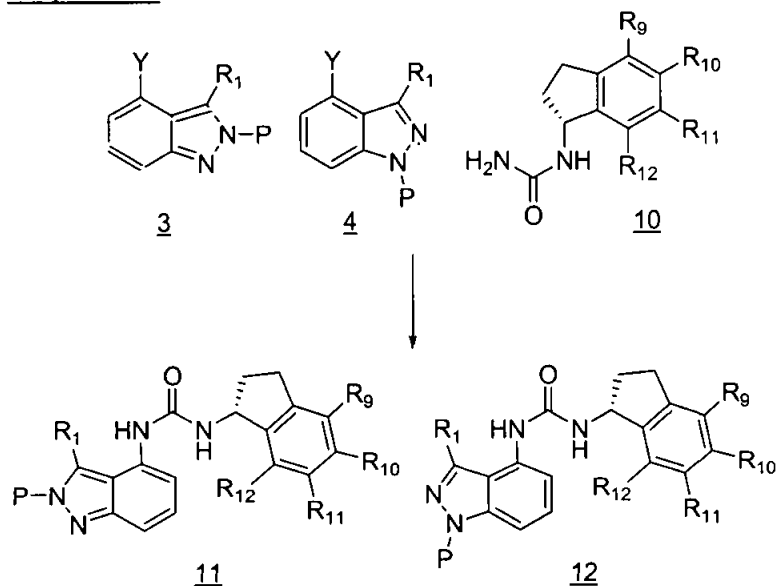
Esquema 3



Como se representa en el Esquema 3, cuando se tratan los compuestos de fórmula 9, en donde R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se eligen, cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_AN-$, $R_AO(SO)_2-$, $R_BO(SO)_2-$, Z_AZ_BN- , (Z_AZ_BN) alquilo, (Z_AZ_BN) carbonilo, (Z_AZ_BN) carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN) sulfonilo, los que se hacen de acuerdo al procedimiento que se describió previamente en US 2005/0043351A1, con carbamato de fenilo o un reactivo similar, proveerán los compuestos de fórmula 10. Las condiciones preferidas incluyen el tratamiento de los compuestos de fórmula 9 con carbamato de fenilo en presencia de una base tal como, sin carácter taxativo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un solvente tal como, sin carácter taxativo, THF, acetonitrilo o DMF. Las condiciones más preferidas son cuando se tratan juntos a reflujo una mezcla de un compuesto

de fórmula 9, carbamato de fenilo y diisopropiletilamina, en THF durante entre alrededor de 2 horas y alrededor de 10 horas.

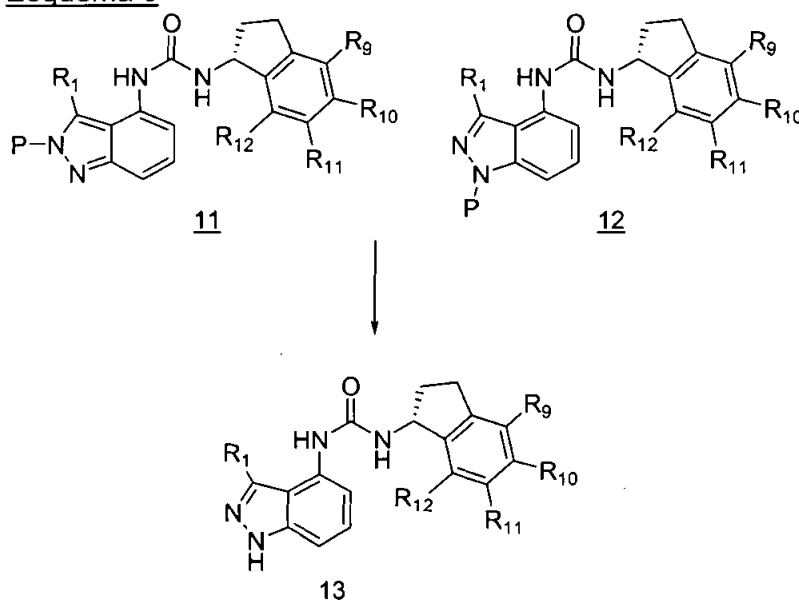
Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, el tratamiento de una mezcla de un compuesto de fórmula 10, una base que consiste en fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio y un compuesto de fórmula 3, un compuesto de fórmula 4 o una mezcla de ambos, en donde Y es cloro o bromo, en presencia de un catalizador que se prepara a partir de un compuesto de paladio, preferentemente acetato de paladio o Pd₂(DBA)₃ y un ligando en base a fosfina, incluyendo a, sin carácter taxativo, Xantphos, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo, 5-(di-t-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolilo, se proveerá el compuesto de fórmula 11, el compuesto de fórmula 12, o bien una mezcla de ambos compuestos de fórmula 11 y de fórmula 12. Usualmente la reacción se lleva a cabo en un solvente tal como, sin carácter taxativo, etilenglicol dimetil éter. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando carbonato de cesio

como la base y se calienta a reflujo durante alrededor de 3 y alrededor de 20 horas. Más preferiblemente, la reacción se calienta a reflujo durante entre 5 y 10 horas. La reacción se puede filtrar para eliminar el material insoluble para simplificar el aislamiento del producto, y con frecuencia al seguir concentrando el volumen de la mezcla bajo presión reducida, se puede aislar el producto luego de dilución con otro solvente tal como hexano, heptano y similares seguido por filtración de los compuestos de fórmula 11 y/o 12.

Esquema 5

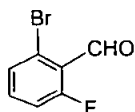


Como se muestra en el Esquema 5, cuando se tratan los compuestos de fórmula 11, los compuestos de fórmula 12 o bien una mezcla de ambos de acuerdo a las condiciones conocidas para eliminar el grupo protector de nitrógeno, o como se describe en *Protecting Groups In Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed. Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., los mismos proveerán el compuesto de fórmula 13 el cual es representativo de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, cuando el grupo protector es bencilo,

la eliminación se puede efectuar mediante tratamiento con un catalizador de paladio en presencia de un donador de hidrógeno que comprende una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, o ciclohexadieno en un solvente que comprende solventes alcohólicos, tetrahidrofurano o acetato de etilo; para proveer el compuesto de fórmula 13. Entre los ejemplos de catalizadores de paladio se incluye a, sin carácter taxativo, paladio sobre carbono al 5-20%, hidróxido de paladio o paladio sobre sulfato de bario. Los solventes típicos incluyen a metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo y similares. Con frecuencia, se puede utilizar ácido acético para incrementar la tasa de reacción. Preferiblemente, se efectúa la transformación con hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano. Más preferiblemente, el calentamiento de los compuestos de fórmula 11 y/o 12 en el proceso de hidróxido de paladio al 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a 60 °C durante alrededor de entre 1 y 5 horas, proveerá el compuesto de fórmula 13.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos tienen la intención de ser una ilustración y no una limitación del alcance de la invención según se la define en las reivindicaciones adjuntas.

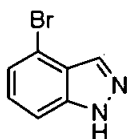


Ejemplo 1

2-Bromo-6-fluorobenzaldehído

Se agregó 1-bromo-3-fluorobenceno (17.3 g, 0.1 M) a lo largo de 5 minutos a una solución de diisopropilamida de litio (preparada a partir de 11.5 g de diisopropilamina 0.1 M y 40 mL de butillitio en hexanos 2.5 N) en THF entre

-70 y -75 °C. Después de agitar durante 1 hora a - 75 °C, se agregó DMF (8 mL) a la mezcla a lo largo de 10 minutos. La agitación se mantuvo fría durante otros 40 minutos, después de lo cual la mezcla se neutralizó por adición de ácido acético (26 g). La mezcla se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente y se transfirió a una mezcla de 200 mL de MTBE, 200 mL de agua y 150 mL de ácido clorhídrico (~ 4 N). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el bromofluorobenzaldehído deseado (19.2 g, 95 %): ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 7.14 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 10.34 (s, 1H).



Ejemplo 2

4-Bromoindazol

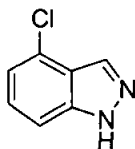
Preparación directa.

A una solución agitada de bromofluorobenzaldehído (20.3 g, 0.1 mol) en DMSO (20 mL) a temperatura ambiente se agregó monohidrato de hidrazina (100 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 35 °C. La mezcla luego se calienta a 70 -75°C durante 22 horas después de lo cual la temperatura interna se ajustó a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (125 mL) seguida por heptanos (25 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 40 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la suspensión del producto se filtró para recoger los sólidos. La almohadilla húmeda se lavó con 4:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (2 x 20 mL), luego se secó a 50 °C en un horno de vacío para dar 14.7 g (75 %) del compuesto del título: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm) 7.28 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (d,

^1H , $J = 7.5 \text{ Hz}$), 8.05 (s, 1H), 13.46 (s, 1H, -NH).

Preparación via intermediario oxima.

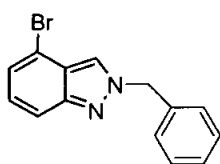
Se agregó hidroxilamina (50 % en agua, 7 g, 0.1mol) a una solución de bromofluorobenzaldehído (20.3 g, 0.1 mol) en dioxano (50 mL) mientras se mantenía una temperatura interna menor a 30°C . Después de 30 minutos, se agregó monohidrato de hidrazina (50 mL) a la mezcla y la mezcla se calentó a reflujo (85°C) durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 25°C y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 50 mL. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 40°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. La suspensión del producto se filtró para recoger los sólidos. La almohadilla húmeda se lavó con 4:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (2 x 20 mL), se secó a 50°C en un horno de vacío para dar 14.9 g (76 %) del compuesto del título.



Ejemplo 3

4-Cloroindazol

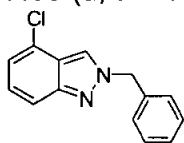
Se preparó 4-cloroindazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído como material de partida. Rendimiento aislado 70 – 74 %: ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 7.15 (d, 1H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.30 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 8.16 (s, 1H), 10.61 (s, 1H, -NH).



Ejemplo 4

2-N-bencil-4-bromoindazol.

Se calentaron 4-bromoindazol del Ejemplo 2 (17.4 g, 0.088 M), bromuro de bencilo (22.7 g, 0.132 M) y DMF (35 mL) hasta aproximadamente 50 °C durante 25 horas (HPLC: relación 15:1 de isómeros 2-N y 1-N). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (160 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (5 %, 100 mL). La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con isopropanol (160 mL) y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 120 mL. La mezcla se calentó a 50 °C para disolver el sólido y se diluyó con agua (70 mL) para precipitar el producto. La lechada se enfrió a 0 °C y el precipitado se eliminó por filtración. El sólido se lavó con una mezcla de IPA y agua (1: 1, 50 mL), y se secó a 50 °C para dar el compuesto del título (16.5 g, 77 %, que contenía menos que 2% de isómero 1-N según HPLC): ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 5.56 (s, 2 H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.24 – 7.39 (m, 5 H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

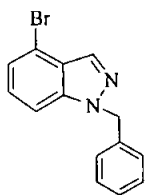


Ejemplo 5

2-N-bencil-4-cloroindazol.

Se prepara 2-N-bencil-4-cloroindazol de acuerdo con el procedimiento

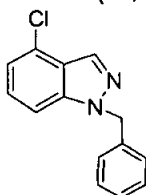
del Ejemplo 4 utilizando el Ejemplo 3 en lugar del Ejemplo 4 (62 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 5.69 (s, 2 H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz 1H), 7.21 (d,d $J = 7.2, 8.6$ Hz, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 5 H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).



Ejemplo 6

1-N-bencil-4-bromoindazol

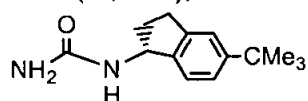
El 4-bromoindazol del Ejemplo 2 (14.8 g, 0.075 M), bromuro de bencilo (14.8 g, 0.086 M) y DMF (30 mL) se calentaron a 110 °C durante 22 horas (HPLC: 19:1 relación de isómeros 1-N y 2-N). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (75 mL), heptanos (75 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (5 %, 75 mL). La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (100 mL) y el producto se precipitó con agua (100 mL). La filtración y el secado bajo presión reducida a 50 °C dieron el isómero 1- N (15.0 g, 70 %, menos del 5 % de isómero 2-N según HPLC): ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 5.56 (s, 2 H), 7.10 – 7.18 (m, 3H), 7.23 – 7.32 (m, 5H), 8.04 (s, 1H).



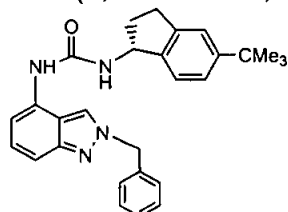
Ejemplo 7

1-N-bencil-4-cloroindazol.

Se prepara 1-N-bencil-4-cloroindazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando el Ejemplo 3 en lugar del Ejemplo 2 (68 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 5.58 (s, 2 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.20 - 7.33 (m, 5 H), 8.11 (s, 1 H)

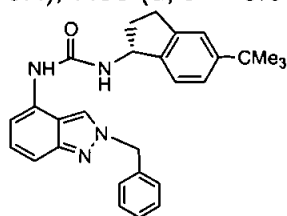
Ejemplo 8(R)-1-(5-tert-butil-2,3-dihidro-1H-indan-1-il)urea

Se calentaron tosilato de t-butil-indanilamina (26.5 g, 0.072 M) (como se ha descrito en US 2005/0043351A1), fenilcarbamato (9.57 g, 0.07 M) y diisopropiletilamina (9.9 g, 0.076 M) en THF (70 mL) a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (140 mL). El producto se eliminó por filtración y se lavó con agua (100 mL). El secado bajo presión reducida a 50 °C– 60 °C dio el compuesto del título (14.7 g, 88%): ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm) 1.26 (s, 9H), 1.66 (m, 1H), 2.35 (m, 1 H), 2.73 (m, 1H), 2.86 (m, 1 H), 4.99 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2 H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.23 (m, 2H).

Ejemplo 9(R)-1-(2-bencil-2H-indazol-4-il)-3-(5-tert-butil-2,3-dihidro-1H-indan-1-il)urea

Una solución de 2-N-bencilbromoindazol, Ejemplo 4 (5.0 g, 17.4 mmol) en DME (65 mL) se agregó a una mezcla de indanilurea (3.6 g, 15.5 mmol),

carbonato de cesio (7.5 g), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0.23 g) y Xantphos (0.42 g). La mezcla se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces y luego se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 70 °C y se filtró en caliente, los sólidos se lavaron con DME caliente (50 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 50 mL y el producto se precipitó por adición de heptano (80 mL). La mezcla se filtró, y la almohadilla húmeda se suspendió en etanol (25 mL). El producto se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para dar 5.3g (70 %) del compuesto del título: ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ , ppm) 1.27 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.44 (m, 1 H), 2.80 (m, 1H), 2.93 (m, 1 H), 5.13 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2 H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 – 7.15 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), , 7.28 – 7.37 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1 H), 8.43 (s, 1H).

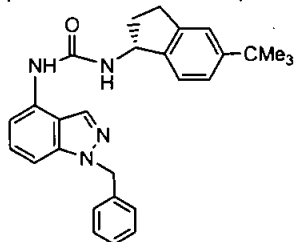


Ejemplo 10

Método alternativo para obtener (R)-1-(2-bencil-2H-indazol-4-yl)-3-(5-tert-butyl-2,3-dihidro-1H-indan-1-yl)urea preparada a partir de 2-N-bencilcloroindazol

En un reactor para presión se mezclaron acetato de paladio (29 mg) y 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo (102 mg) en diclorometano (14 ml) a 85°C durante 30 min bajo atmósfera inerte. Después de eliminar el solvente por evaporación el reactor se cargó con 2-N-bencil-4-cloroindazol, Ejemplo 5 (1.14 g, 4.7 mmol), fosfato de potasio (1.36 g, 1.5 eq.), indanilurea (1.0 g, 0.9 eq.), y DME (15 mL) La mezcla se evacuó y se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 70 °C, se diluyó con DME (50 mL) y

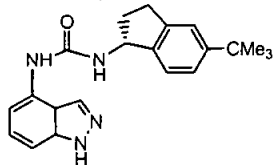
se filtró en caliente, los sólidos se lavaron con DME caliente (50 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 14 mL y el producto se precipitó por adición de heptano (22 mL). El producto se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para dar 1.6g (85 %) del compuesto del título.



Ejemplo 11

(R)-1-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-3-(5-tert-butil-2,3-dihidro-1H-indan-2-il)urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, utilizando 1-N-bencil-4-bromoindazol en lugar de 2-N-bencilbromoindazol (60 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 1.29 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.63 (m, 1 H), 2.83 (m, 1H), 2.92 (m, 1 H), 5.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2 H), 6.80 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 – 7.29 (m, 9H), 8.02 (s, 1 H),.



Ejemplo 12

1-((R)-5-tert-butil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3a,7a-dihidro-1H-indazol-4-il)urea

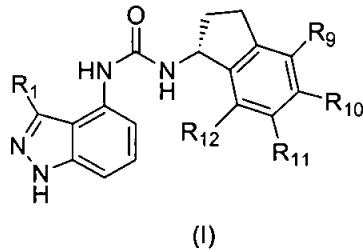
Se mezclaron el Ejemplo 10 (3.0 g), hidróxido de paladio sobre carbón 20% (1.5 g) y ácido fórmico (10 mL) en THF (100 mL) a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se combinó con etanol (50 mL) y carbón activado (0.5 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, luego se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de 23 mL bajo presión reducida y el producto se precipitó por adición de agua (8.6 mL). El compuesto del título se filtró y se secó hasta 1.91 g (80% de rendimiento).

Como alternativa, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 utilizando el Ejemplo 11 en lugar del Ejemplo 9.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula estructural (I),



en donde, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_A N-$, $R_A O(SO)_2-$, $R_B O(SO)_2-$, $Z_A Z_B N-$, $(Z_A Z_B N)alquilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilalquilo$, y $(Z_A Z_B N)sulfonilo$;

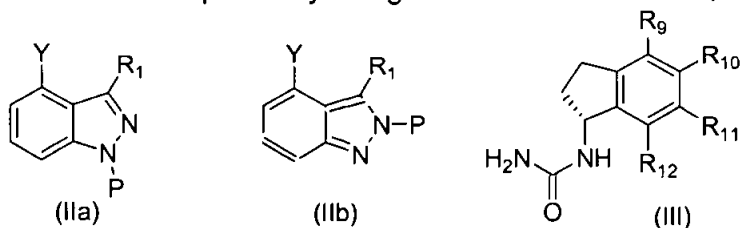
R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionen en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_A N-$, $R_A O(SO)_2-$, $R_B O(SO)_2-$, $Z_A Z_B N-$, $(Z_A Z_B N)alquilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilalquilo$, y $(Z_A Z_B N)sulfonilo$;

R_A es hidrógeno o alquilo;

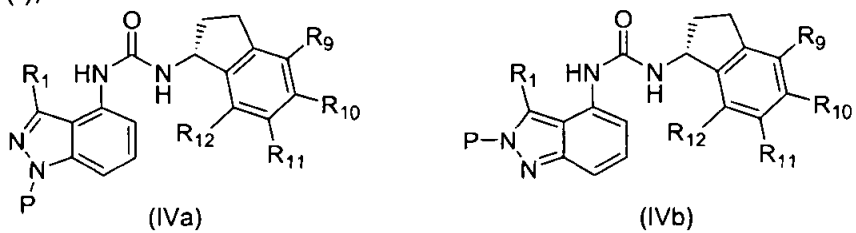
R_B es alquilo, arilo, o arilalquilo; y

Z_A y Z_B son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo, o arilalquilo, que comprende los pasos de:

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en donde P se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo, R_1 se define bajo el compuesto de fórmula (I) e Y es cloro o bromo, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina,



para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos, en donde R_1 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} tienen los valores definidos para el compuesto de fórmula (I),



y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa),

el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de paladio del paso (a) consiste en acetato de paladio o $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el paso (a) se lleva a cabo en una atmósfera inerte.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ligando basado en fosfina se selecciona entre el grupo que consiste en Xantphos, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo y 5-(di-t-butilfosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolilo.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Y es bromo; el catalizador de paladio es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$; y la base del paso (a) es carbonato de cesio.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la mezcla del paso (a) se calienta a reflujo por 2-10 horas en dimetiléter de etilenglicol.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde P es bencilo, y las condiciones del paso (b) comprenden además: tratamiento con catalizador de paladio en presencia de un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de

etilo, para dar el compuesto de fórmula (I).

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 Y es bromo;
 el catalizador de paladio del paso (a) es $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$;
 el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;
 el ligando basado en fosfina es Xantphos;
 la base del paso (a) es carbonato de cesio;
 la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas;
 la mezcla se enfría hasta aproximadamente 70 °C, luego se filtra;
 los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;
 a los filtrados se agrega heptano;
 el precipitado formado se filtra para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; y
 se trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano hasta una temperatura de aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (I).
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde
 Y es cloro;
 el catalizador de paladio es acetato de paladio; y
 la base del paso (a) es fosfato de potasio.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde
 la mezcla del paso (a) se calienta a reflujo durante 5-20 horas en

dimetiléter de etilenglicol.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

P es bencilo, y

las condiciones del paso (b) comprenden:

el tratamiento con catalizador de paladio en presencia de un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula (I).

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Y es cloro;

el catalizador de paladio es acetato de paladio;

el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;

el ligando basado en fosfina, es 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo;

la base del paso (a) es fosfato de potasio;

la mezcla se calienta a reflujo durante 5 -20 horas;

la mezcla se enfría hasta aproximadamente 70 °C, luego se filtra;

los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;

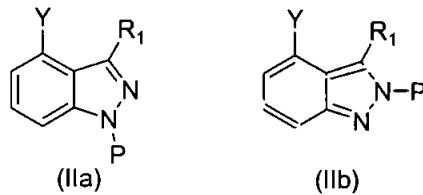
a los filtrados se agrega heptano;

el precipitado formado se filtra para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos; y luego

se trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a aproximadamente 60 °C

durante aproximadamente 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (I).

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb), o una mezcla de los mismos,

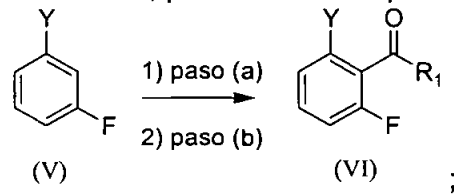


se preparan siguiendo los pasos de:

(a) tratar un compuesto de fórmula (V), en donde Y es cloro o bromo, con un reactivo de litio;

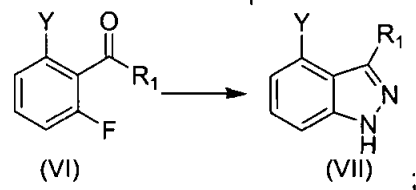
y luego

(b) tratar la mezcla con un compuesto de fórmula $R_1C(=O)-X$, en donde R_1 es hidrógeno, alquenoilo o alquilo, y X es cloro, $(CH_3)_2N-$, fenoxi, o nitrofenoxi, para dar un compuesto de fórmula (VI),



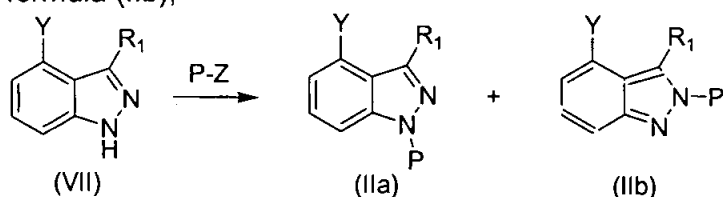
y luego

(c) tratar el compuesto de fórmula (VI) con hidrazina bajo condiciones de calentamiento para dar el compuesto de fórmula (VII),



y luego

(d) tratar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula P-Z en donde P se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilo, arilcarbonilo y ariloxicarbonilo, para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla del compuesto de fórmula (IIa) y el compuesto de fórmula (IIb),



14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el paso (a) comprende tratar meta-bromofluorobenceno con diisopropilamida de litio en THF entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -75°C durante aproximadamente 1 hora.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde

$\text{R}_1\text{C}(\text{O})-\text{X}$ del paso (b) es DMF; y

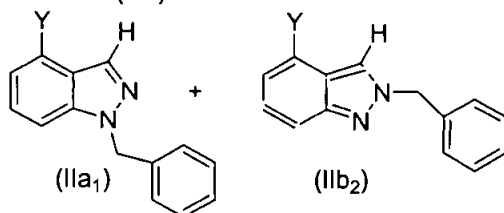
el paso (b) comprende la adición de DMF a lo largo de un período de aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 15 minutos; seguida por la agitación en frío continua de la mezcla durante un período de entre aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 1 hora; seguida por la adición de ácido acético; seguida por el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente; seguido por la dilución con un solvente que comprende metil tert-butil éter o acetato de etilo seguida por la extracción acuosa ácida; seguida por la concentración para dar el compuesto de fórmula (VI), en donde R_1 es hidrógeno.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde

el paso (c) comprende la adición de hidrazina a una solución del compuesto de fórmula (VI) en DMSO mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 35 °C, seguida por el calentamiento de la mezcla a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 75 °C durante aproximadamente 18 hasta aproximadamente 24 horas después de lo cual la temperatura interna se enfría hasta aproximadamente 25 °C, seguido por la dilución de la mezcla con agua seguida por heptanos mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 40 °C; seguida por la agitación de la mezcla durante aproximadamente 1 hora, seguida por la filtración para dar el compuesto de fórmula (VII), en donde R₁ es hidrógeno.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde

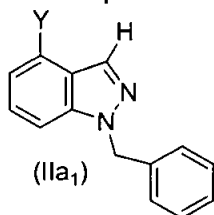
las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII), en donde R₁ es hidrógeno, y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 120 °C durante un período de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 30 horas para dar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos,



18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VII) y bromuro de bencilo en N,N-

dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 105 °C hasta aproximadamente 115 °C durante un período entre aproximadamente 20 horas hasta aproximadamente 24 horas, para dar el compuesto de fórmula (IIa₁),



19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

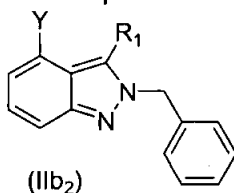
Y es bromo.

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

Y es cloro.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

las condiciones del paso (d) comprenden además calentar y agitar la mezcla del compuesto de fórmula (VI) y bromuro de bencilo en N,N-dimetilformamida hasta una temperatura de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 60 °C durante un período entre aproximadamente 20 horas hasta aproximadamente 24 horas para dar el compuesto de fórmula (IIb₂)



22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde

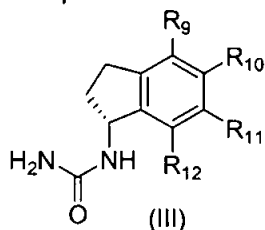
Y es bromo.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde

Y es cloro.

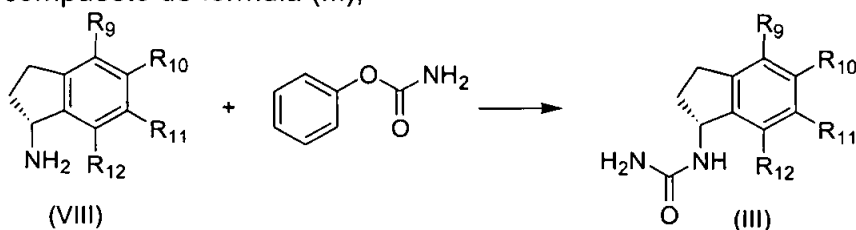
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar el

compuesto de fórmula (III),



en donde R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se definen en la reivindicación 1, que comprende;

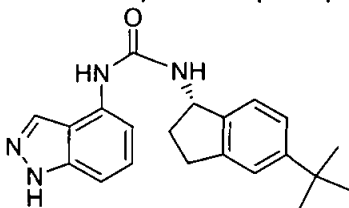
tratar un compuesto de fórmula (VIII) con carbamato de fenilo y una base seleccionada entre el grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio bajo condiciones de calentamiento para dar un compuesto de fórmula (III),



25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde

la base es diisopropiletilamina; la mezcla se calienta a reflujo durante un período de entre aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 18 horas, después de lo cual la mezcla se enfría a aproximadamente 25 °C, se diluye con agua y se filtra para dar el compuesto de fórmula (III).

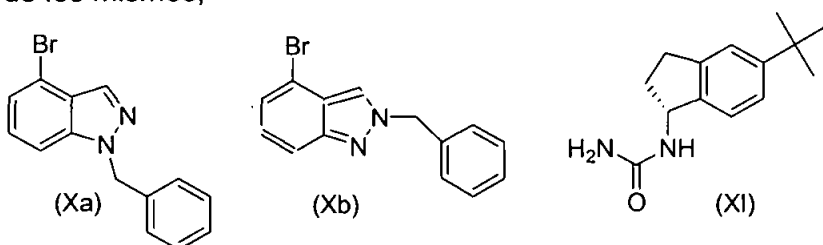
26. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IX),



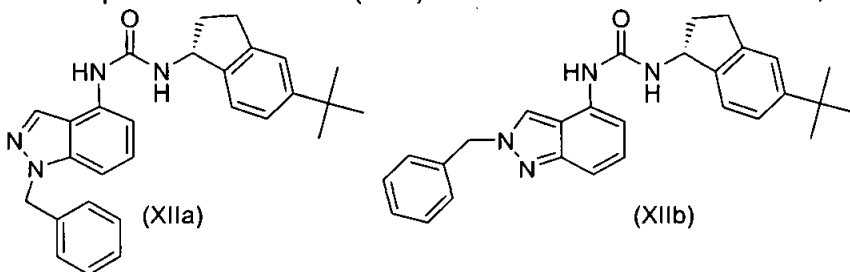
(IX)

que comprende los pasos de:

(a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$, Xantphos, una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb) o una mezcla de los mismos,



para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIIa), un compuesto de fórmula (XIIb) o una mezcla de los mismos,



y luego

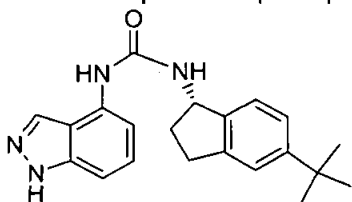
(b) tratar la composición del compuesto de fórmula (XIIa), el compuesto de fórmula (XIIb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo que consiste en paladio sobre carbón, hidróxido de paladio y paladio sobre sulfato de bario y un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que

consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula (IX).

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde
 el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;
 la base del paso (a) es carbonato de cesio;
 la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas;
 la mezcla se enfría hasta aproximadamente 70 °C y luego se filtra;
 los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;
 al filtrado se agrega heptano;
 el precipitado se filtra para dar el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos;

se trata el precipitado filtrado para dar el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (IX).

28. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IX),

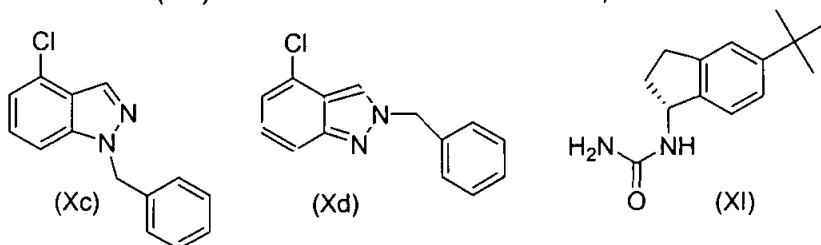


(IX)

que comprende los pasos de:

- (a) calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (XI), acetato de paladio, 2-di-t-butilfosfino-1-1'-binaftilo, una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio y

una composición que consiste en un compuesto de fórmula (Xc), un compuesto de fórmula (Xd) o una mezcla de los mismos,



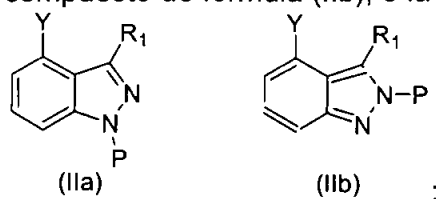
para obtener una composición que consiste en un compuesto de fórmula (XIa), un compuesto de fórmula (XIb) o una mezcla de los mismos, y luego

(b) tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (XIa), el compuesto de fórmula (XIb) o la mezcla de los mismos, con un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo que consiste en paladio sobre carbón, hidróxido de paladio y paladio sobre sulfato de bario y un donante de hidrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en una atmósfera de hidrógeno, ácido fórmico, y ciclohexadieno en un solvente seleccionado entre el grupo que consiste en un solvente alcohólico, tetrahidrofurano y acetato de etilo; para dar el compuesto de fórmula (IX).

29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde
- el paso (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno;
 - la base del paso (a) es fosfato de potasio;
 - la mezcla se calienta a reflujo durante 5 - 20 horas;
 - la mezcla se enfría hasta aproximadamente 70 °C luego se filtra;
 - los filtrados se reducen en volumen bajo presión reducida;
 - al filtrado se agrega heptano;
 - el precipitado se filtra para dar el compuesto de fórmula (XIc), el compuesto de fórmula (XIId) o la mezcla de los mismos;

se trata el compuesto de fórmula (XIla), el compuesto de fórmula (XIlb) o la mezcla de los mismos, con hidróxido de paladio 20% y ácido fórmico en tetrahidrofurano a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 3 horas, luego se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto de fórmula (IX).

30. Una composición que comprende el compuesto de fórmula (IIa), el compuesto de fórmula (IIb), o la mezcla de los mismos,



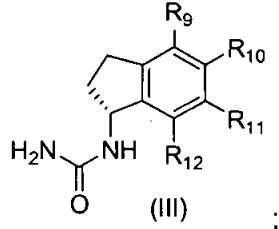
en donde Y es bromo o cloro, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_A N-$, $R_A O(SO)_2-$, $R_B O(SO)_2-$, $Z_A Z_B N-$, $(Z_A Z_B N)alquilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilo$, $(Z_A Z_B N)carbonilalquilo$, o $(Z_A Z_B N)sulfonilo$;

que es útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (I).

31. El compuesto de la reivindicación 30, útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (I), que es útil para el tratamiento de un trastorno inhibiendo el receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperactividad de la vejiga.

33. Un compuesto de fórmula (III),



en donde R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, $(CF_3)_2(HO)C-$, $R_B(SO)_2R_A N-$, $R_A O(SO)_2-$, $R_B O(SO)_2-$, $Z_A Z_B N-$, $(Z_A Z_B N)$ alquilo, $(Z_A Z_B N)$ carbonilo, $(Z_A Z_B N)$ carbonilalquilo, y $(Z_A Z_B N)$ sulfonilo;

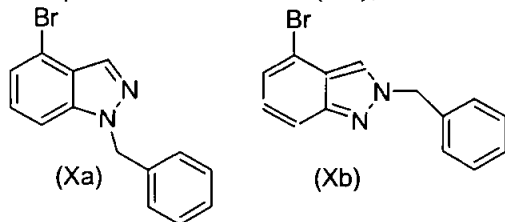
que es útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (I).

34. El compuesto de la reivindicación 33, útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (I), que es útil para el tratamiento de un trastorno inhibiendo el receptor de vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria,

incontinencia urinaria e hiperactividad de la vejiga.

36. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (Xa), un compuesto de fórmula (Xb), o una mezcla de los mismos,

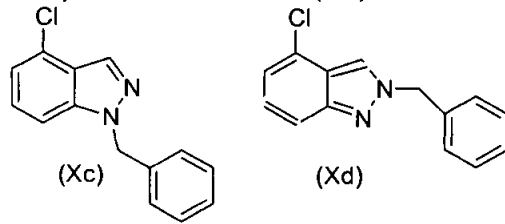


que es útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX).

37. El compuesto de la reivindicación 36, útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX), que es útil para el tratamiento de un trastorno inhibiendo el receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de fórmula (IX) o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperactividad de la vejiga.

39. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (Xc), un compuesto de fórmula (Xd), o una mezcla de los mismos,



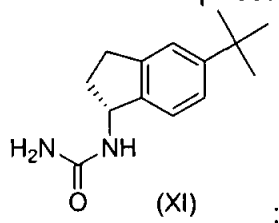
que es útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX).

40. El compuesto de la reivindicación 39, útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX), que es útil para el tratamiento de un trastorno inhibiendo el receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende

administrar una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de fórmula (IX) o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperactividad de la vejiga.

42. Un compuesto de fórmula (XI),



que es útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX).

43. El compuesto de la reivindicación 42, útil en el proceso de preparar un compuesto de fórmula (IX), que es útil para el tratamiento de un trastorno inhibiendo el receptor vaniloide de subtipo 1 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz para terapia de un compuesto de fórmula (IX) o una sal aceptable para uso farmacéutico o profármaco del mismo.

44. El compuesto de la reivindicación 43, en donde el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, hiperalgesia inflamatoria, incontinencia urinaria e hiperactividad de la vejiga.



No. 08-106847--00000-0000

Fecha: 2008-10-07 15:27:58 Dep. 2026 NUECREACION
 Tra 11 PATENTE IYH Evg 378 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folios 62



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

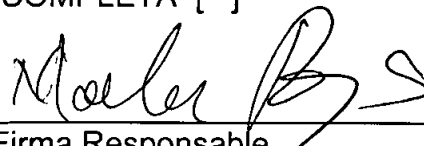
COMPLETA ☒ [x]INCOMPLETA ☐ []DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []


 Firma Responsable

Fecha 
 708/08

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