

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-23873

1 EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO COMPUESTOS Nuevo título falso

1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/44, C07D 401/04

1 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM PLC
980 Great West Road, Brentford Middx
DOMICILIO TW8 9GS, Reino Unido

4. APODERADO CARLOS R OLARTE

2 BOGOTÁ, D C. MARZO 20, 2003

QF

PETITORIO

J3 023873 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83023873 88888888

Folios: 113

Fecha (AMB): 2003-03-20 17:29:27

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

.cación

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road, Brentford Middx TW8 9GS, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Reino Unido

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Btd TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Dean, David Kenneth; Takle, Andrew Kenneth; Wilson, David Matthew.

Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/04195

Fecha Septiembre 19, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/24680

Fecha Marzo 28, 2002

⑥

Título (54)

COMPUESTOS. NUEVO TÍTULO: "DERIVADOS DE IMIDAZOL
COMO INHIBIDORES DE LAS RAF KINASAS".

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04; A61K 31/44

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

GB

(32) Fecha

Septiembre 21, 2000

Septiembre 21, 2000

Septiembre 21, 2000

Septiembre 21, 2000

(31) Número de Solicitud

0023196.9

0023208.2

0023197.7

0023193.6

⑨

Comprobante de pago No. 78,212; 78,211; 30,714; 30,715; 8,333

Fecha (1,2)121301; (3,4)051002; 020703.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bú T.P. 74295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03023073 02000000

Folios: 113

Fecha (HH): 2003-03-20 17:20:27

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 70.212
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6692043	13/12/2001	21.816.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2005-01-06	REGISTRO DE CESION. CAMBIO NOM	
	13 PATENTES.MODELOS.DISENOS.LENAS.NO	180.360.00
	TOTAL :	\$ 180.360.00

SON: CIENTO OCHENTA MIL TRESCIENTOS SESENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Camara 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83823873 00000000 Folios: 113
Fecha (AAA): 2003-03-20 17:20:27
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 78,211
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6692043	13/12/2001	21.816,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2003-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	13 PATENTES, MODELOS, DISEÑOS, LEYENAS, NO
	TOTAL :	\$ 180,360.00

SOM: CIENTO OCHENTA MIL TRESCIENTOS SESENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 30.714
FECHA : MAYO 10 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 63823673 00000000 Folios: 113
Fecha (ANS): 2002-03-20 17:20:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS SONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1539419	10/05/2002	15.880.000.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	0005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI	17.000.00
		TOTAL :	17.000.00

SON: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 30.715
FECHA : MAYO 10 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83023673 00000000 Folios: 113
Fecha (AKB): 2003-03-26 17:20:27
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

***** CONSIGNACION ** Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1530419	10/05/2002	15.000.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 0003-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD !	34 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	17.000.00
	TOTAL :	17.000.00

SON: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83023873 00000000

Folios: 113

NIT : 800176089-Fecha (MID): 2003-01-20 17:28:27

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 0,333
FECHA : FEBRERO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9010333	07/02/2003	40,214,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	6,000.00
	TOTAL :	\$ 6,000.00

SON: SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO DE DE PINNA:

En español firmado el 18 de octubre de 2002 por James Kerr Milligan

Notario Público de Londres, Inglaterra -

Sello en alto relieve del Notario De Pinna.

Al reverso:

APOSTILLA

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

1. País : Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público

2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario Público
4. lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

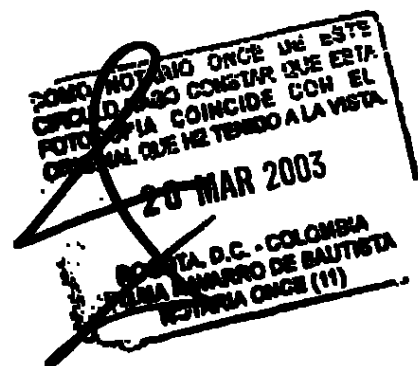
5. En Londres
6. El 18 de octubre de 2002.
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
8. Bajo el No. G042110
9. Sello de la oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.
10. Firma ilegible de J. Ireland- Por el Secretario de Estado

Si se usa este documento en un país no miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe pasar por la sección consular de la misión que representa ese país.

PODER DE REPRESENTACIÓN DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Bilingüe inglés, español firmado el 18 de octubre de 2002 en Brentford, Middlesex, Inglaterra por Peter John Giddings, como funcionario autorizado y apoderado.

Traducción fiel del documento en inglés, con copia en archivo. Bogotá 21-11-2002.



Marlén Neira C.

Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

CERTIFICO

QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada **"SMITHKLINE BEECHAM p l.c."** Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2887959** con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS** Inglaterra, por el Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** cuya identidad me consta, Apoderado de la referida Sociedad

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **12 de julio de 2002** copia del cual he tenido a la vista

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

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres el día de hoy dieciocho de octubre del año dos mil dos

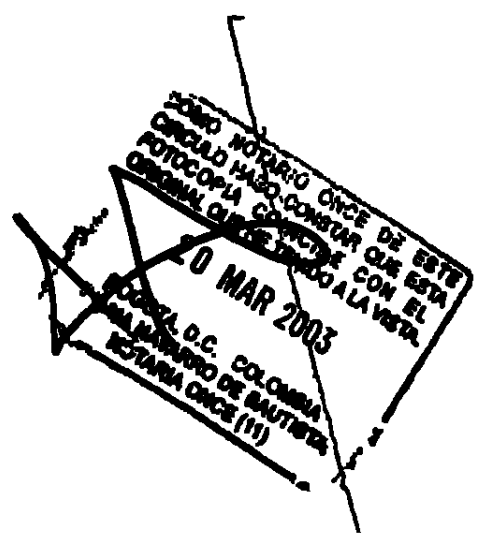
JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HA CONSTATADO QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

20 MAR-2003

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
JUAN CARLOS DE BASTIEN
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA





APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
6. the/le 18 October 2002

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

- 8 Number/sous No **G042110**

- 9 Stamp:
timbre
- 10 Signature: J. Ireland



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country

MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW

AV 82 No 10-62 6TH FLOOR
BOGOTA, D C COLOMBIA
TELEPHONE (57 1) 634-1500
FACSIMILE (57 1) 376-2211
NIT 800 066 640-3
OFFICE BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

10

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SmithKline Beecham p Lc

located in

980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of

Patents of Invention, Patents for Utility Models Industrial Design Registrations, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address.

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts apply for certifications, receive documents and securities abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in

Brentford, Middlesex, England

On the 16 day of OCT (month)

2002

2002

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

PODER

La bajo firmada.

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de

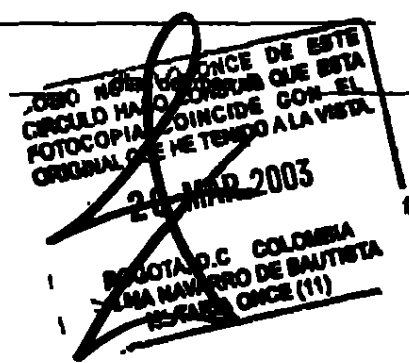
Patentes de Invención Patentes de Modelo de Utilidad Registro de Diseños Industriales, fusiones cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones protestas declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos solicitar testimonios, recibir documentos y valores desistir y percibir Se concede los expresados mandatorios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

2002



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/24680 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/04,
A61K 31/44, A61P 25/00, 35/00

David, Matthew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB01/04195

(74) Agent: HOCKLEY, Sian, Catherine; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date:
19 September 2001 (19.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0023196.9 21 September 2000 (21.09.2000) GB
0023208.2 21 September 2000 (21.09.2000) GB
0023197.7 21 September 2000 (21.09.2000) GB
0023193.6 21 September 2000 (21.09.2000) GB

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEAN, David, Kenneth [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). TAKLE, Andrew, Kenneth [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). WILSON,

Published:

— with international search report

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

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS RAF KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Novel compounds (I) and their use as pharmaceuticals particularly as Raf kinase inhibitors for the treatment of neurotraumatic diseases, cancer, chronic neurodegeneration, pain, migraines and cardiac hypertrophy wherein Ar is a group of formula a) or b).

WO 02/24680 A1

IMIDAZOLE DERIVATIVES AS RAF KINASE INHIBITORS

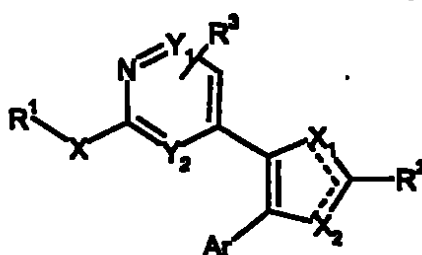
This invention relates to novel compounds and their use as pharmaceuticals particularly as Raf kinase inhibitors for the treatment of neurotraumatic diseases, cancer, chronic neurodegeneration, pain, migraine and cardiac hypertrophy.

Raf protein kinases are key components of signal transduction pathways by which specific extracellular stimuli elicit precise cellular responses in mammalian cells. Activated cell surface receptors activate ras/rap proteins at the inner aspect of the plasma-membrane which in turn recruit and activate Raf proteins. Activated Raf proteins phosphorylate and activate the intracellular protein kinases MEK1 and MEK2. In turn, activated MEKs catalyse phosphorylation and activation of p42/p44 mitogen-activated protein kinase (MAPK). A variety of cytoplasmic and nuclear substrates of activated MAPK are known which directly or indirectly contribute to the cellular response to environmental change. Three distinct genes have been identified in mammals that encode Raf proteins; A-Raf, B-Raf and C-Raf (also known as Raf-1) and isoformic variants that result from differential splicing of mRNA are known.

Inhibitors of Raf kinases have been suggested for use in disruption of tumor cell growth and hence in the treatment of cancers, e.g. histiocytic lymphoma, lung adenocarcinoma, small cell lung cancer and pancreatic and breast carcinoma; also in the treatment and/or prophylaxis of disorders associated with neuronal degeneration resulting from ischemic events, including cerebral ischemia after cardiac arrest, stroke and multi-infarct dementia and also after cerebral ischemic events such as those resulting from head injury, surgery and/or during childbirth; also in chronic neurodegeneration such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease; also in the treatment of pain, migraine and cardiac hypertrophy.

We have now found a group of novel compounds that are inhibitors of Raf kinases, in particular inhibitors of B-Raf kinase.

According to the invention there is provided a compound of formula (I):



(I)

wherein

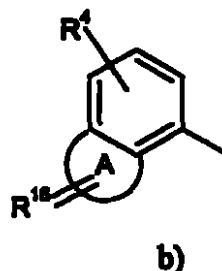
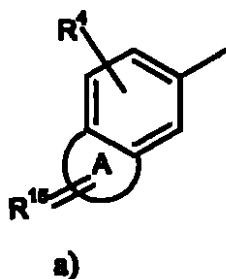
X is O, CH₂, CO, S or NH, or the moiety X-R¹ is hydrogen;

Y₁ and Y₂ are independently N or CH;

R¹ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₇cycloalkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₆alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl, any of which may be optionally substituted; in addition when X is CH₂ then R¹ may be hydroxy or C₁₋₆alkoxy which may be optionally substituted;

R² is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₇cycloalkyl, C₂₋₇cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted;

Ar is a group of the formula a) or b):



wherein A represents a fused 5- to 7-membered ring optionally containing up to two heteroatoms selected from O, S and NR⁵, wherein R⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, which ring is optionally substituted by up to 2 substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, hydroxy, C₁₋₆alkoxy or keto;

R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, aryl, aryl C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, azido, amino, mono- and di-N-C₁₋₆alkylamino, acylamino, arylcarbonylamino, acyloxy, carboxy, carboxy salts, carboxy esters, carbamoyl, mono- and di-N-C₁₋₆alkylcarbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, ureido, guanidino, C₁₋₆alkylguanidino, amidino, C₁₋₆alkylamidino, sulphonylamino, aminosulphonyl, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulphinyl or C₁₋₆alkylsulphonyl;

R¹⁵ is O or N-OH;

one of X₁ and X₂ is N and the other is NR⁶ wherein R⁶ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used herein, the double bond indicated by the dotted lines of formula (I), represent the possible tautomeric ring forms of the compounds falling within the scope of this invention. It will be understood that the double bond is to the unsubstituted nitrogen.

The oxime moiety can be positioned on any of carbon atoms of the non-aromatic ring in groups a) and b).

Alkyl and alkenyl groups referred to herein, individually or as part of larger groups e.g. alkoxy, may be straight or branched groups containing up to six carbon atoms.

5 Cycloalkyl and cycloalkenyl groups referred to herein include groups having from three to seven and five to seven ring carbon atoms respectively.

Optional substituents for alkyl, alkenyl, cycloalkyl and cycloalkenyl groups include aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C₁-alkoxy, C₁-alkylthio, arylC₁-alkoxy, aryl C₁-alkylthio, amino, mono- or di-C₁-alkylamino, aminosulphonyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, carboxy and esters thereof, amide, ureido, guanidino, C₁-alkylguanidino, 10 amidino, C₁-alkylamidino, C₁-acyloxy, hydroxy, and halogen or any combinations thereof. A further substituent can be cyano.

Preferably the optional substituent contains a water-solubilising group; suitable solubilising moieties will be apparent to those skilled in the art and include hydroxy and amino group. Even more preferably the optional substituent includes amino, mono or di- 15 C₁-alkyl, amino, amino containing heterocyclyl or hydroxy or any combination thereof.

When used herein, the term "aryl" means single and fused rings suitably containing from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms in each ring, which rings, may each be unsubstituted or substituted by, for example, up to three substituents. A fused ring system may include aliphatic rings and need include only one aromatic ring. Suitable 20 aryl groups include phenyl and naphthyl such as 1-naphthyl or 2-naphthyl.

When used herein the term "heterocyclyl" suitably includes, unless otherwise defined, non-aromatic, saturated or unsaturated, single and fused, rings suitably containing up to four heteroatoms in either or both rings, each of which is selected from O, N and S, which rings, may be unsubstituted or substituted by, for example, up to three 25 substituents. Each heterocyclic ring suitably has from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms. A fused heterocyclic ring system may include carbocyclic rings and need include only one heterocyclic ring. Examples of heterocyclyl groups include pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, imidazolidine and pyrazolidine. Preferred examples of heterocyclyl groups include pyrrolidine, piperidine, piperazine, 30 morpholine, imidazolidine and pyrazolidine.

When used herein, the term "heteroaryl" suitably includes, unless otherwise defined, mono- and bicyclic heteroaromatic ring systems comprising up to four, preferably 1 or 2, heteroatoms each selected from O, N and S. Each ring may have from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms. A bicyclic heteroaromatic ring system may include 35 a carbocyclic ring. Examples of heteroaryl groups include pyrrole, quinoline, isoquinoline, pyridine, pyrimidine, oxazole, thiazole, thiadiazole, triazole, imidazole and benzimidazole.

Suitably aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally substituted by preferably up to three substituents. Suitable substituents include halogen, hydroxy, C₁-alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, nitro, cyano, azido, amino, mono- and di-*N*-C₁₋₆alkylamino, acylamino, arylcarbonylamino, acyloxy, carboxy, carboxy salts, carboxy esters, carbamoyl, mono- and di-*N*-C₁₋₆alkylcarbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, ureido, guanidino, C₁₋₆alkylguanidino, amidino, C₁₋₆alkylamidino, urea, carbamate, acyl, sulphonylamino, aminosulphonyl, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, heterocyclyl, heteroaryl, heterocyclylC₁₋₆alkyl and heteroaryl C₁₋₆alkyl, or any combination thereof. In addition two ring carbon atoms may be linked to form a bicyclic system.

When used herein halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

In the compounds of formula (I):

X is preferably O, CH₂, S or NH, or the moiety X-R¹ is hydrogen.

More preferably X is CH₂ or NH or X-R¹ is hydrogen, most preferably X is NH or X-R¹ is hydrogen.

Preferably Y₁ is CH and Y₂ is N or CH.

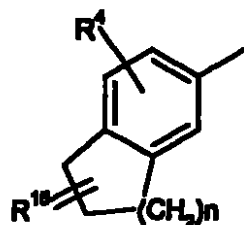
Preferably R¹⁵ is N-OH.

Alternatively, R¹ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₆alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl, any of which may be optionally substituted; in addition when X is CH₂ then R¹ may be hydroxy or C₁₋₆alkoxy which may be optionally substituted.

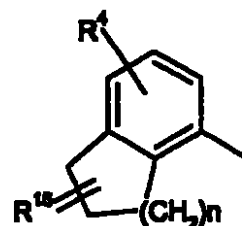
R² can be C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkenyl or heterocyclyl, any of which may be optionally substituted.

Alternatively R² is aryl or heteroaryl, either of which may be optionally substituted.

Preferably Ar is a group Ar is a group of the formula a) or b):



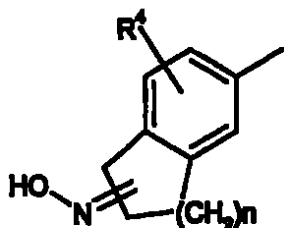
a)



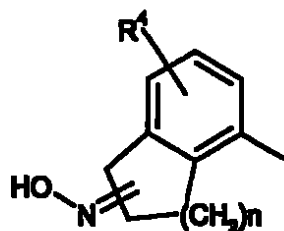
b)

R⁴ is as defined for compounds of formula (I), n is 1, 2 or 3 and R¹⁵ is O or N-OH. More preferably Ar is a group of formula a) or b)

14



a)



b)

5 wherein R^4 is as defined for compounds of formula (I), and n is 1, 2 or 3.
 n is preferably 1.

Ar is preferably an indone group

Suitable optional substituents for the group R^2 include one or more groups selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, aryl C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkylthio, amino, mono- or di- C_{1-6} alkylamino, aminosulphonyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, carboxy and esters thereof, amide, ureido, guanidino, C_{1-6} alkylguanidino, amidino, C_{1-6} alkylamidino, C_{1-6} acyloxy, hydroxy, and halogen or any combinations thereof. Alternatively the substituent can be C_{1-6} alkylaryl

10 R^2 is preferably a group that contains a solubilising moiety, suitable solubilising moieties will be apparent to those skilled in the art and include basic groups. Particular solubilising groups that can be mentioned include amine and hydroxy groups. For example, amino, mono- or di- C_{1-6} alkylamino, amine containing heterocyclyl or hydroxy groups or any combination thereof.

Specific R^2 groups that may be mentioned include $-CR^7R^8-CH_2-Z$, $-CH_2-Z$ and 20 heterocyclyl, wherein R^7 and R^8 independently represent optionally substituted C_{1-6} alkyl, or R^7 and R^8 together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl or C_{3-7} cycloalkenyl ring; and Z is NR^9R^{10} , $NR^9C(Q)NR^9R^{10}$, NR^9COOR^{10} , $NR^9SO_2R^{10}$, $NR^9C(Q)R^{10}$ or heterocyclyl wherein R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclyl, 25 heterocyclyl C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, heteroaryl and heteroaryl C_{1-6} alkyl, any of which may be optionally substituted or together form a heterocyclic group, when present as NR^9R^{10} ; Q is O or S, preferably O; and when R^2 or Z is heterocyclyl, e.g. piperidyl, piperazine or morpholine, the heterocyclyl group is optionally substituted.

Specific R^2 groups that may be mentioned include optionally substituted phenyl, 30 pyridyl, pyrimidyl and furanyl.

Further specific R^2 groups which may be mentioned included phenyl substituted by a group $-O-(CH_2)_m-NR^{18}R^{19}$ or $-(CH_2)_m-NR^{18}R^{19}$, wherein m is an integer from 1 to 6, e.g. 2 or 3, and R^{18} and R^{19} independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, or R^{18} and R^{19}

together with the nitrogen atom to which they are attached form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from NR²⁰ and O, wherein R²⁰ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, e.g. morpholinyl.

Alternatively R⁷ or R⁸ can be hydrogen .

5 R³ is preferably hydrogen.

R⁴ is preferably hydrogen.

R⁶ is preferably hydrogen.

The compounds of formula (I) preferably have a molecular weight of less than 800.

10 It will be understood that the invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) and that these are included within the scope of the invention.

Particular compounds according to the invention include those mentioned in the examples and their pharmaceutically acceptable salts. As used herein "pharmaceutically acceptable derivatives" includes any pharmaceutically acceptable salt, ester or salt of
15 such ester of a compound of formula (I) which, upon administration to the recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof.

Preferably the derivative is a salt

20 Particular compounds according to the invention include those mentioned in the examples and their pharmaceutically acceptable salts.

It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g.
25 hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Other salts e.g. oxalates, may be used, for example in the isolation of compounds of formula (I) and are included within the scope
30 of this invention.

The compounds of this invention may be in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates as well as compounds containing variable amounts of water.

35 The invention extends to all isomeric forms including stereoisomers and geometric isomers of the compounds of formula (I) including enantiomers and mixtures thereof e.g. racemates. The different isomeric forms may be separated or resolved one

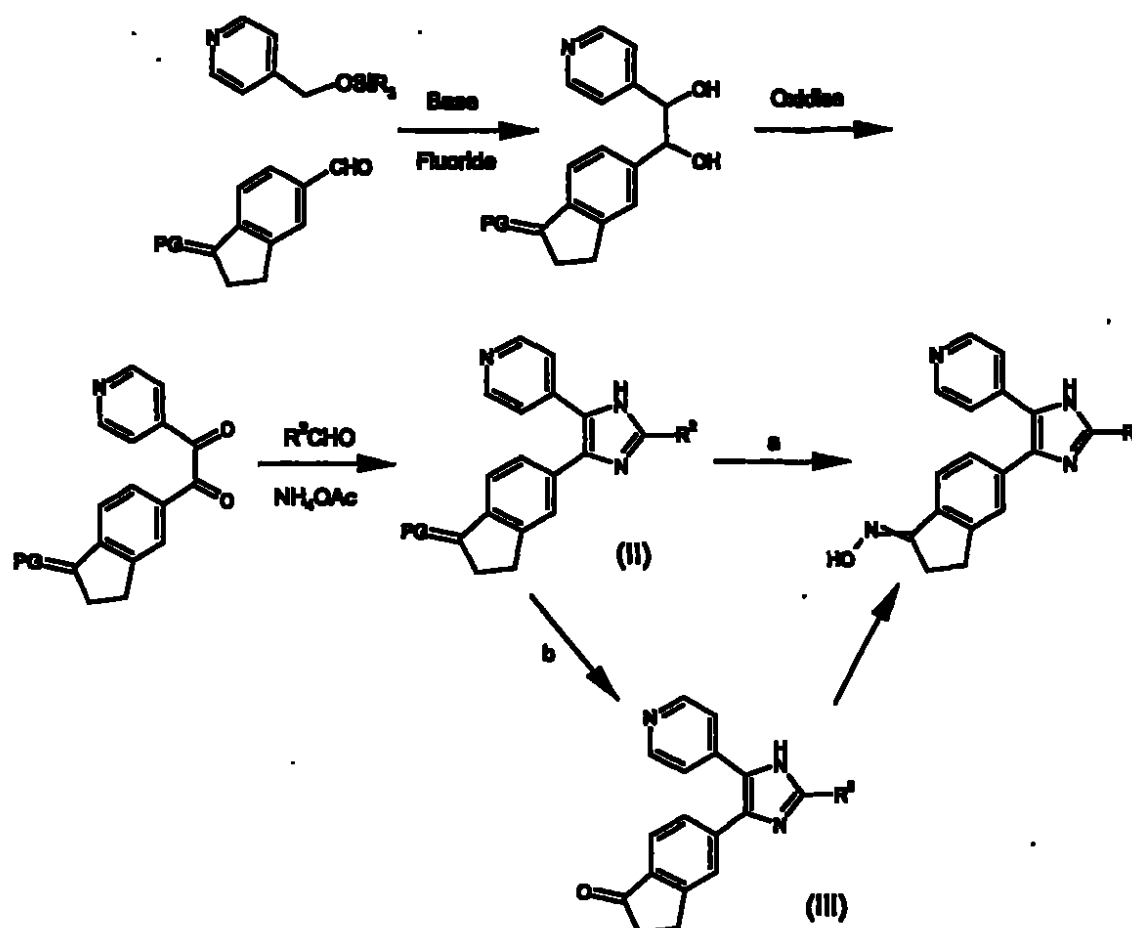
from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

Since the compounds of formula (I) are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions.

Compounds of formula (I) are imidazole derivatives which may be readily prepared using procedures well-known to those skilled in the art, and described in, for instance, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984, 5, 457-497, from starting materials which are either commercially available or can be prepared from such by analogy with well-known processes.

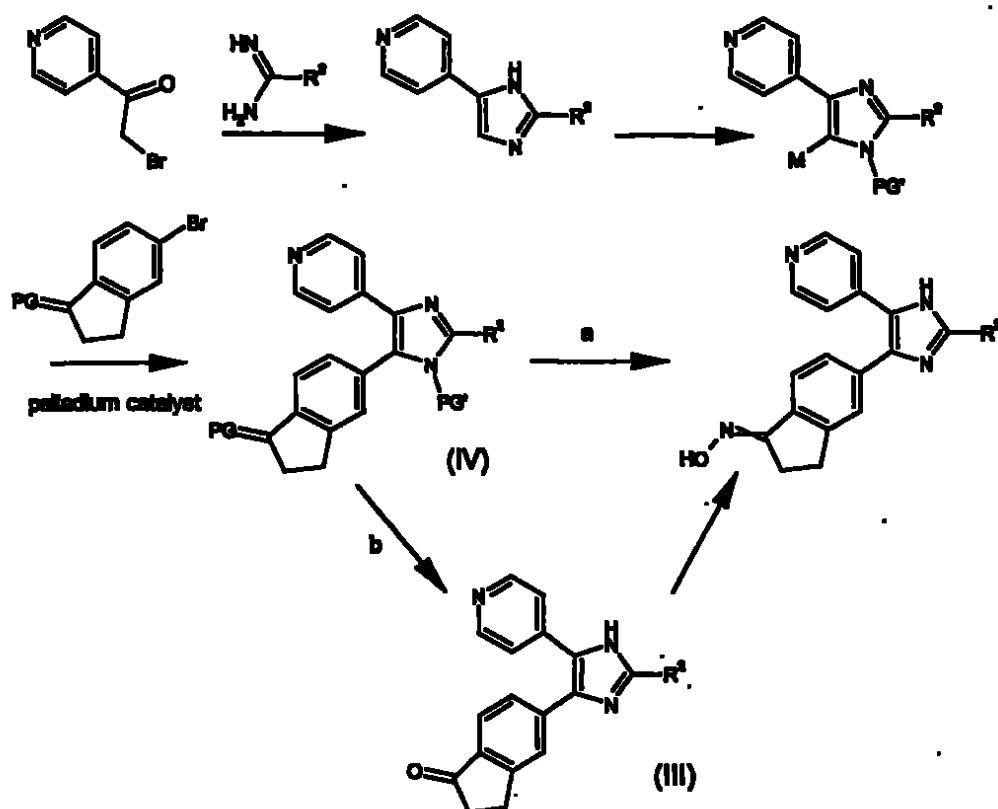
Examples of processes for preparing compounds of this invention are as outlined in schemes 1 and 2. The schemes illustrate the production of compounds in which $-X-R^1$, R^3 and R^4 are hydrogen, X_1 is NH, Y_1 and Y_2 are CH and Ar is a group of formula a) wherein n is 1, however the processes are applicable for the production of all the compounds of formula (I). In the first such process (scheme 1), α -diketones are prepared by reaction of the anion of an O-protected derivative of 4-pyridine-methanol, with a suitably protected fused bicyclic aryl-aldehyde wherein PG is an oxime protecting group e.g. $=N-OR^{11}$ wherein R^{11} is optionally substituted C_{1-6} alkyl, e.g. methyl, optionally substituted aryl or silyl, or PG is a ketone protecting group. O-deprotection followed by oxidation of the intermediate diol affords the aforementioned α -diketones. Reacting the diketone with a suitable aldehyde and ammonium acetate in a solvent e.g. acetic acid, methoxybutylether, or methanol, allows access to the imidazole nucleus. Thereafter, the group R^2 may be converted into another group R^2 , using conventional functional group interconversion procedures, and the group PG converted into an oximino group ($=N-OH$).

Scheme 1



The second such process (scheme 2) is analogous to that described by Liverton *et al* (J. Med. Chem., 1999, 42, 2180). In this approach, 2-bromo-1-pyridine-4-yl-ethanone is reacted with a suitable amidine to form the central imidazole nucleus. Protection of the labile imidazole hydrogen (typical protecting groups, PG,' are 2-trimethylsilyl-ethoxymethyl-, SEM, and methoxymethyl-, MOM) then allows metallation of the imidazole ring. Introduction of the remaining substituent can then be achieved by a transition metal catalysed cross-coupling of the metallated imidazole with a suitably protected, fused bicyclic aromatic system substituted with a halogen or sulphonate ester, wherein PG is =O or a protecting group as defined for Scheme 1 above. Such transition metal coupling procedures are well known to those skilled in the art and described in, for instance, D. W. Knight in *Comprehensive Organic Synthesis*, volume 4, page 481, editors B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Thereafter, the group R² may be converted into another group R², using conventional functional group interconversion procedures, the protecting group PG' removed and the group PG converted into an oximino group (=N-OH). It will also be appreciated that the cross-coupling procedure could be reversed such that a halogenated imidazole is coupled with a suitably protected, metallated fused bicyclic aromatic system

Scheme 2



5 Compounds of formula (I) wherein R⁶ is C₁₋₆ alkyl may be produced by alkylation of a compound of formula (II), following removal of the protecting group PG', by a process analogous to that described by Liverton *et al* (J. Med. Chem., 1999, 42, 2180). The resulting isomers may be separated by chromatographic techniques.

10 During the synthesis of the compounds of formula (I) labile functional groups in the intermediate compounds, e.g. hydroxy, carboxy and amino groups, may be protected. A comprehensive discussion of the ways in which various labile functional groups may be protected and methods for cleaving the resulting protected derivatives is given in for example *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, New York, 2nd edition, 1991).

15 The compounds of formula (I) may be prepared singly or as compound libraries comprising at least 2, for example 5 to 1,000 compounds, and more preferably 10 to 100 compounds of formula (I). Libraries of compounds of formula (I) may be prepared by a combinatorial 'split and mix' approach or by multiple parallel synthesis using either solution phase or solid phase chemistry, by procedures known to those skilled in the art.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound library comprising at least 2 compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative.

Various of the intermediates used in the production of the compounds of formula (I) are novel thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (II), (III) or (IV), wherein PG represents -O or a protecting group and PG' represents a protecting group. Suitable protecting groups include those described above.

10 As indicated above the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives are useful for the treatment and/or prophylaxis of disorders in which Raf kinases, in particular B-Raf kinase, are implicated.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivatives thereof as an inhibitor of B-Raf kinase.

As indicated above the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives are useful for the treatment and/or prophylaxis of disorders associated with neuronal degeneration resulting from ischemic events, as well as chronic neurodegeneration, pain, migraine and cardiac hypertrophy.

20 According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment or prophylaxis of a neurotraumatic disease, in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of any disease state in a human, or other mammal, which is exacerbated or caused by a neurotraumatic event.

25 Neurotraumatic diseases/events as defined herein include both open or penetrating head trauma, such as caused by surgery, or a closed head trauma injury, such as caused by an injury to the head region. Also included within this definition is ischemic stroke, particularly to the brain area, transient ischemic attacks following coronary by-pass and cognitive decline following other transient ischemic conditions.

30 Ischemic stroke may be defined as a focal neurologic disorder that results from insufficient blood supply to a particular brain area, usually as a consequence of an embolus, thrombi, or local atheromatous closure of the blood vessel. Roles for stress stimuli (such as anoxia), redox injury, excessive neuronal excitatory stimulation and inflammatory cytokines in this area has been emerging and the present invention provides a means for the potential

treatment of these injuries. Relatively little treatment, for an acute injury such as these has been available.

The compounds of the invention may also be used in the treatment or prophylaxis of cancers.

5 According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment or prophylaxis of a cancer, in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

10 According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of cancer.

15 According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment or prophylaxis of a chronic neurodegeneration, pain, migraine and cardiac hypertrophy, in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20 According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of chronic neurodegeneration, pain, migraine and cardiac hypertrophy.

In order to use the compounds of formula (I) in therapy, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice.

25 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

30 The compounds of formula (I) may conveniently be administered by any of the routes conventionally used for drug administration, for instance, parenterally, orally, topically or by inhalation. The compounds of formula (I) may be administered in conventional dosage forms prepared by combining it with standard pharmaceutical carriers according to conventional procedures. The compounds of formula (I) may also be administered in conventional dosages in combination with a known, second therapeutically active compound. These procedures may involve mixing, granulating and compressing or dissolving the ingredients as appropriate to the desired preparation. It will be appreciated that the form and character of the pharmaceutically acceptable carrier is dictated by the amount of compound of formula (I) with which it is to be combined, the route of administration and other well-known variables. The carrier(s) must be

35

"acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The pharmaceutical carrier employed may be, for example, either a solid or liquid. Exemplary of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the carrier or diluent may include time delay material well known to the art, such as glyceryl mono-stearate or glyceryl distearate alone or with a wax.

A wide variety of pharmaceutical forms can be employed. Thus, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely but preferably will be from about 25mg to about 1g. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid such as an ampoule or nonaqueous liquid suspension.

The compounds of formula (I) are preferably administered parenterally, that is by intravenous, intramuscular, subcutaneous, sublingual, intranasal, intrarectal, intravaginal or intraperitoneal administration. The intravenous form of parenteral administration is generally preferred. The compounds may be administered as a bolus or continuous infusion e.g. for 6 hours up to 3 days. Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.

The compounds of formula (I) may also be administered orally. Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.

The compounds of formula (I) may also be administered by inhalation, that is by intranasal and oral inhalation administration. Appropriate dosage forms for such administration, such as aerosol formulations, may be prepared by conventional techniques.

The compounds of formula (I) may also be administered topically, that is by non-systemic administration. This includes the application of the inhibitors externally to the epidermis or the buccal cavity and the instillation of such a compound into the ear, eye and nose, such that the compound does not significantly enter the blood stream.

For all methods of use disclosed herein the daily oral dosage regimen will preferably be from about 0.1 to about 200 mg/kg of total body weight, preferably from about 0.2 to 30 mg/kg, more preferably from about 0.5 to 15mg/kg. The daily parenteral dosage regimen about 0.1 to about 200 mg/kg of total body weight, preferably from about 0.2 to about 30 mg/kg, and more preferably from about 0.5 to 15mg/kg. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 mg to 150 mg, administered one to four, preferably two or three times daily. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg per day. It will also be recognized by one of skill in the art that the optimal

quantity and spacing of individual dosages of the inhibitors will be determined by the nature and extent of the condition being treated, the form, route and site of administration, and the particular patient being treated, and that such optimums can be determined by conventional techniques. It will also be appreciated by one of skill in the art that the optimal course of treatment, i.e., the number of doses of the inhibitors given per day for a defined number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of treatment determination tests. In the case of pharmaceutically acceptable salts the above figures are calculated as the parent compound of formula (I).

No toxicological effects are indicated/expected when a compound of formula (I) is administered in the above mentioned dosage range.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following Examples illustrate the preparation of pharmacologically active compounds of the invention.

The abbreviations used herein are as follows:

THF means tetrahydrofuran

DMF means N, N-Dimethylformamide

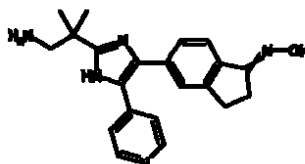
TBAF means tetrabutylammonium fluoride

DMSO means dimethylsulfoxide

LDA means lithium diisopropyl amide

Example 1

5-[2-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-indan-1-one oxime



Step 1: 5-Bromo-indan-1-one O-methyl-oxime

To a solution of 5-bromo-indanone (100g, 0.474mol) in ethanol (650ml) under argon was added methoxylamine hydrochloride (198g, 2.38mol) and pyridine (125ml). The mixture was refluxed for 2.5 hours, cooled to room temperature and poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture was then extracted with ethyl acetate and the organic phase dried (Na_2SO_4) and then concentrated *in vacuo*. The crude material was recrystallised from isopropanol to furnish the title compound, (110g, 97%),

as a brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) 7.52 (1H, d, J 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J 1Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.3, 1Hz), 3.97 (3H, s), 2.99 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Step 2: 1-Methoxyimino-indan-5-carbaldehyde

- 5 To a solution of the product of Step 1 (112g, 0.46mol) in THF (1500ml) at -60°C under argon, was added n-BuLi (325ml, 0.52mol) over 1 hour. After stirring at -60°C for 1 hour a solution of DMF (39.7ml) in THF (50ml) was added dropwise over 1 hour. The reaction was stirred at -60°C for 1 hour before being allowed to warm to room temperature. After 1 hour the reaction was quenched with saturated aqueous sodium
- 10 hydrogen carbonate solution and extracted into ethyl acetate. The organic phase was then dried (Na₂SO₄), concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography, to give the title compound (57g, 65%) as a yellow solid; ¹H NMR (CDCl₃) 10.0 (1H, s), 7.83-7.73 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.10 (2H, m), 2.92 (2H, m).

- 15 **Step 3: 5-(1,2-Dihydroxy-2-pyridin-4-yl-ethyl)-indan-1-one-O-methyl-oxime**
To a solution of 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyridine [T.F. Gallagher *et al*, *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 49] (71.5g, 0.32mol) in THF (800ml) at -50°C under argon was added LDA (162ml, 2M in heptane/THF/ethylbenzene, 0.324mol) over 1 hour. The mixture was stirred at -40°C for a further 1 hour before a solution of the product of Step
- 20 2 (55g, 0.29mol) in THF (600ml) was added over 1 hour. The reaction was then allowed to warm to room temperature overnight before being quenched by the addition of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and then extracted into ethyl acetate. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give a brown oil (125g).
- 25 The oil was then dissolved in THF (1500ml), treated with TBAF (356ml, 0.356mol) and stirred for 1 hour. The reaction mixture was then evaporated and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was then dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound (57g, 64%) as a pale yellow solid which was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) 8.38 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.12-
- 30 6.99 (4H, m), 4.88 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.93 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Step 4: 1-(1-Methoxyimino-indan-5-yl)-2-pyridin-4-yl-ethane-1,2-dione

- To a mixture of DMSO (43ml, 0.56mol) and dichloromethane (800ml) at -70°C under argon, was added oxalyl chloride (71.4g) and then a solution of the product of Step 3
- 35 (55g, 0.185mol) in a mixture of dichloromethane/DMSO (1000ml/60ml) over 2 hours at -60°C. After stirring for 2 hours at -60°C, triethylamine (154ml) was added dropwise and the mixture then allowed to warm to room temperature overnight. The reaction

mixture was then quenched with water, the organic phase separated then washed with water, dried (Na_2SO_4) and concentrated to yield the title compound (51g, 94%) as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3) 8.87 (2H, d), 7.89–7.77 (5H, m), 4.03 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.93 (2H, m).

5

Step 5: {2-[4-(1-Methoxyimino-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

A mixture of the product of Step 4 (1.02g, 3.47mmol), (2,2-dimethyl-3-oxo-propyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.84g, 4.16mmol) [Y. Guindon *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 9289] and ammonium acetate (1.34g, 17.4mmol) in MeOH (15ml) and *tert*-butyl methyl ether (30ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was then poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic extract was then dried (MgSO_4), concentrated *in vacuo* and the crude material purified by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate to give the title compound (0.450g, 27%) as a colourless solid; MS(AP+) *m/e* 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Step 6: 5-[2-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-indan-1-one

A mixture of the product of Step 5 (0.400g, 0.839mmol) and 5M HCl (2ml) in dioxan (4ml) was heated to 100°C for 1 hour. Acetone (10 drops) was then added and the heating continued for a further 1 hour before the mixture was cooled to room temperature and reduced *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a 2:18:80 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: ethyl acetate to give the title compound (0.18g, 62%) as a yellow solid; MS(AP+) *m/e* 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Step 7: 5-[2-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-indan-1-one oxime

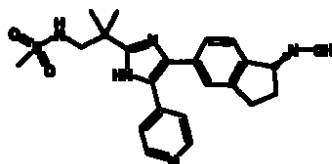
To a solution of the product of Step 6 (0.12g, 0.350mmol) in ethanol (5ml) at 80°C was added aqueous hydroxylamine (0.07g, 1.04mmol, 50% in water). After 30 min the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to give the title compound, (0.124g, 100%) as a yellow solid; MS(AP+) *m/e* 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Example 2

***N*-{2-[5-(1-Hydroxyimino-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-propyl}-methanesulfonamide**

35



Step 1: *N*-(2-Methyl-2-[5-(1-oxo-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl]-propyl)-methanesulfonamide

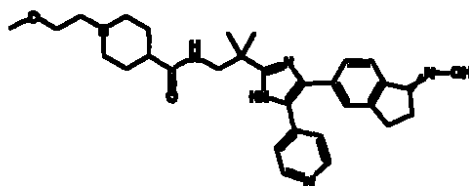
- 5 A mixture of the product of Example 1, Step 6 (0.1g, 0.29mmol) and methane sulphonyl chloride (0.023ml, 0.3mmol) in dichloromethane (3ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was then poured into ethyl acetate, washed with water and aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by silica gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: dichloromethane to give the title compound
- 10 (0.075g, 61%) as a yellow solid; MS(AP+) m/e 425 [M+H]⁺.

Step 2: *N*-(2-[5-(1-Hydroxyimino-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl]-2-methyl-propyl)-methanesulfonamide

- 15 The title compound (0.06g, 90%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 1 Step 7; MS(AP+) m/e 440[M+H]⁺.

Example 3

- 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid {2-[5-(1-hydroxyimino-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl]-2-methyl-propyl}-amide
- 20



Step 1: 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid {2-methyl-2-[5-(1-oxo-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl]-propyl}-amide

- 25 A mixture of the product of Example 1, Step 6 (0.1g, 0.29mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.06g, 0.44mmol) and polymer bound 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (0.4g, 0.6mmol, 1.52mmol/g) in a 1:1 mixture of dichloromethane and DMF (4ml) was stirred at room temperature for 30 min. A solution of 1-(2-methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride [WO 97/25309] (0.098g, 0.44mmol) in DMF (2ml) was then added and the mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then filtered, the solvent removed *in vacuo* and the crude residue purified by silica
- 30

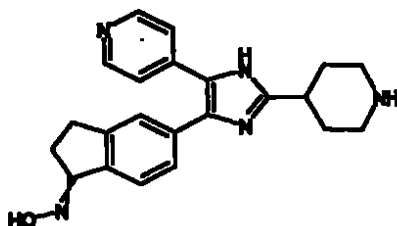
gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: dichloromethane to give the title compound (0.12g, 80%) as a yellow oil; MS(AP+) m/e 516 [M+H]⁺.

5 **Step 2: 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid {2-[5-(1-hydroxyimino-indan-5-yl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-2-methyl-propyl}-amide**

The title compound (0.07g, 70%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 1 Step 7; MS(AP+) m/e 531 [M+H]⁺.

10 **Example 4**

5-(2-Piperidin-4-yl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime



15 **Step 1. 4-[4-(1-Methoxyimino-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

The title compound (0.765g, 79%) was prepared from the product of Example 1 Step 4 and 4-formyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (S.L Klein *et al*; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2492) as described in Example 1 Step 5; MS(AP+) m/e 488 [M+H]⁺.

20

Step 2. 5-(2-Piperidin-4-yl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one

The title compound (0.55g, 90%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 1 Step 6; MS(AP+) m/e 359 [M+H]⁺.

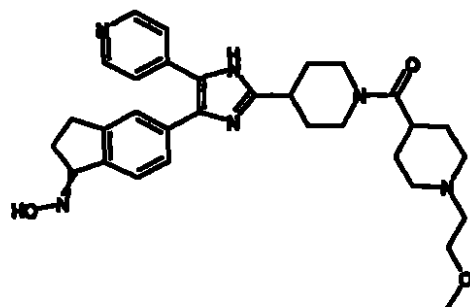
25 **Step 3. 5-(2-Piperidin-4-yl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime**

The title compound (0.35g, 90%) was prepared from the product of Step 2 as described in Example 1 Step 7 followed by purification by silica gel chromatography eluting with 0.88 ammonia solution: methanol: dichloromethane mixtures. MS(AP+) m/e 374 [M+H]⁺.

30

Example 5

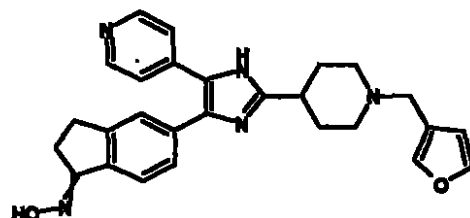
5-[2-(1-{1-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanoyl}-piperidin-4-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-indan-1-one oxime



The title compound (0.028g, 28%) was prepared from the product of Example 4 and 1-(2-methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride [WO 97/25309] as described in Example 3 Step 1; MS(AP+) m/e 543 [M+H]⁺.

Example 6

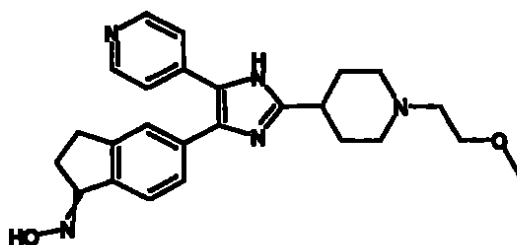
5- $\{2-[1-(2\text{-Methoxy-ethyl})\text{-piperidin-4-yl}]-5\text{-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}\}$ -indan-1-one oxime



A mixture of the product of Example 4 (0.093g, 0.25mmol), 3-furaldehyde (0.024g, 0.25mmol) and polymer bound trimethylammonium cyanoborohydride (0.125g, 0.5mmol, 4mmol/g) in methanol (3ml) containing acetic acid (0.1ml) was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was poured onto the top of an SCX column eluting with 0.880 ammonia solution : methanol mixtures (0-10%), the product was then purified further by silica gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution: ethanol: dichloromethane to give the title compound (0.070g, 62%) as a solid; MS(AP+) m/e 454 [M+H]⁺.

Example 7

5- $\{2-[1-(2\text{-Methoxy-ethyl})\text{-piperidin-4-yl}]-5\text{-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}\}$ -indan-1-one oxime



Step 1. 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carbaldehyde

To a solution of 1-(2-methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
 5 [WO97/25309] (2.0g, 9.3mmol) in toluene (40ml) at -78°C was added
 diisobutylaluminum hydride (10.2ml, 1M solution in tetrahydrofuran, 10.2mmol) over 1
 hour. After 1 hour the reaction mixture was quenched with methanol (5ml) and saturated
 ammonium acetate solution (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 1
 hour and then filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound as a
 10 yellow oil (1.1g, 69%); MS(AP+) m/e 172 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Step 2. 5-{2-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one O-methyl-oxime

The title compound (0.27g, 32%) was prepared from the product of Step 1 and the
 15 product of Example 1 Step 4 as described in Example 1 Step 5; MS(AP+) m/e 446
 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Step 3. 5-{2-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one

20 The title compound (0.193g, 93%) was prepared from the product of Step 2 as
 described in Example 1 Step 6; MS(AP+) m/e 417 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

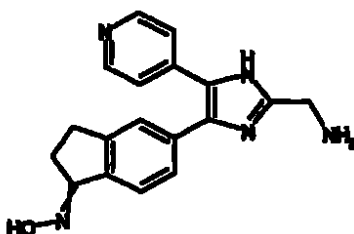
Step 4. 5-{2-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime

25 The title compound (0.105g, 68%) was prepared from the product of Step 3 as
 described in Example 4 Step 3; MS(AP+) m/e 432 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Example 8

5-(2-Aminomethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime

30



Step 1. [4-(1-Methoxyimino-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

5 The title compound (1.04g, 70%) was prepared from the product of Example 1 Step 4 and (2-oxo-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester as described in Example 1 Step 5; MS(AP+) m/e 434 [M+H]⁺.

Step 2. 5-(2-Aminomethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one

10 The title compound (0.21g, 30%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 1 Step 6; MS(AP+) m/e 305 [M+H]⁺.

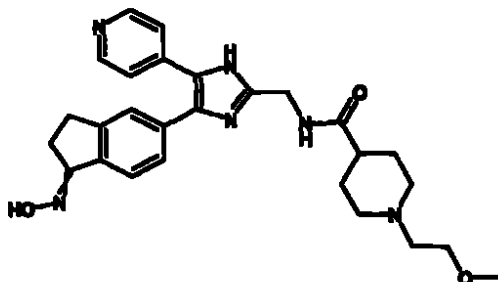
Step 3. 5-(2-Aminomethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime

15 The title compound (0.064g, 80%) was prepared from the product of Step 2 as described in Example 4 Step 3; MS(AP+) m/e 320 [M+H]⁺.

Example 9

1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid [4-(1-hydroxyimino-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylmethyl]-amide

20



Step 1. 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid [4-(1-oxo-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylmethyl]-amide

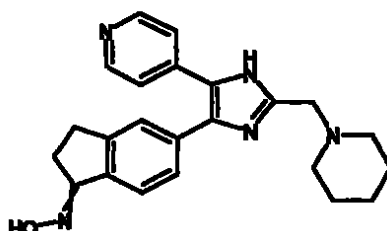
25 The title compound (0.095g, 67%) was prepared from the product of Example 8 Step 2 and 1-(2-methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid hydrochloride [WO 97/25309] as described in Example 3 Step 1; MS(AP+) m/e 474 [M+H]⁺.

Step 2. 1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid [4-(1-hydroxyimino-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl]-1*H*-imidazol-2-ylmethyl]-amide

The title compound (0.041g, 42%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 4 Step 3; MS(AP+) *m/e* 531 [M+H]⁺.

Example 10

5-(2-Piperidin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime



Step 1. 5-[2-(1,1-Dimethoxy-methyl)-5-pyridin-4-yl]-1*H*-imidazol-4-yl]-indan-1-one *O*-methyl oxime.

The title compound (1.05g, 79%) was prepared from the product of Example 1 Step 4 and dimethoxy-acetaldehyde (45% solution in *tert*-butyl methyl ether) as described in Example 1 Step 5; MS(AP+) *m/e* 379 [M+H]⁺.

Step 2. 4-(1-oxo-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl-1*H*-imidazole-2-carbaldehyde

The title compound (0.92g, 90%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 1 Step 6; MS(AP+) *m/e* 303 [M+H]⁺.

Step 3. 5-(2-Piperidin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-indan-1-one.

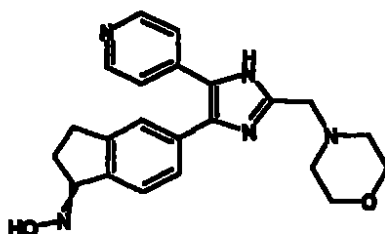
The title compound (0.11g, 44%) was prepared from the product of Step 2 and piperidine as described in Example 6; MS(AP+) *m/e* 373 [M+H]⁺.

Step 4. 5-(2-Piperidin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-indan-1-one oxime.

The title compound (0.55g, 53%) was prepared from the product of Step 3 as described in Example 4 Step 3; MS(AP+) *m/e* 387 [M+H]⁺.

Example 11

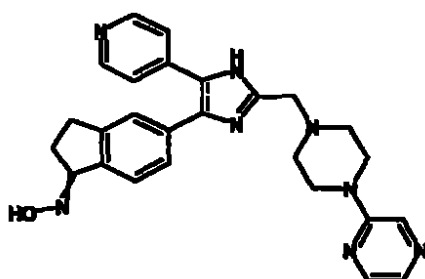
5-(2-morpholin-4-ylmethyl-5-pyridin-4-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-indan-1-one oxime



The title compound (0.034g, 13%) was prepared from the product of Example 10 Step 2 and morpholine according to the procedures described in Example 10 Steps 3 and 4; MS(AP+) m/e 390 [M+H]⁺.

Example 12

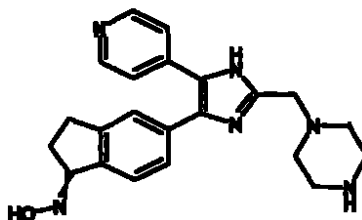
5-(5-Pyridin-4-yl-2-(2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazin-4-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime



The title compound (0.038g, 17%) was prepared from the product of Example 10 Step 2 and 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyrazinyl according to the procedures described in Example 10 Steps 3 and 4; MS(AP+) m/e 467 [M+H]⁺.

Example 13

5-(2-Piperazin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime



Step 1. 4-[4-(1-Oxo-indan-5-yl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-methyl]piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

The title compound (0.35g, 74%) was prepared from the product of Example 10 Step 2 and piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as described in Example 6; MS(AP+) m/e 474 [M+H]⁺.

5 **Step 2. 5-(2-Piperazin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one.**

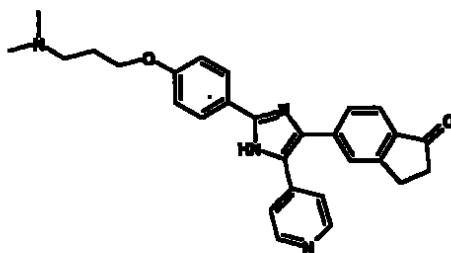
A solution of the product of Step 1 (0.350g, 0.74mmol) in dichloromethane (10ml) and trifluoroacetic acid (5ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The solution was concentrated and the residue co-evaporated with dichloromethane. The residue was dissolved in water (10ml) and the solution was neutralised with sodium carbonate solution. The solvent was evaporated in vacuo and the resulting solid was dried over phosphorus pentoxide to give title compound which was used in the next step; MS(AP+) m/e 374 [M+H]⁺.

15 **Step 3. 5-(2-Piperazin-1-ylmethyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime.**

The title compound (0.105g, 37%) was prepared from the product of Step 2 as described in Example 4 Step 3; MS(AP+) m/e 389 [M+H]⁺.

Example 14

20 **5-{2-[4-(3-Dimethylamino-propyloxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one**



Step 1: 5-Bromo-indan-1-one O-methyl-oxime

25 To a solution of 5-bromo-indanone (100g, 0.474mol) in ethanol (650ml) under argon was added methoxylamine hydrochloride (198g, 2.38mol) and pyridine (125ml). The mixture was refluxed for 2.5 hours, cooled to room temperature and poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture was then extracted with ethyl acetate and the organic phase dried (sodium sulphate) and then concentrated *in vacuo*.

30 The crude material was recrystallised from isopropanol to furnish the title compound, (110g, 97%), as a brown solid; ¹H NMR (CDCl₃) 7.52 (1H, d, J 8.3Hz), 7.43 (1H, d, J 1Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.3, 1Hz), 3.97 (3H, s), 2.99 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Step 2: 1-Methoxyimino-indan-5-carbaldehyde

To a solution of the product of Step 1 (112g, 0.46mol) in THF (1500ml) at -60°C under argon, was added n-BuLi (325ml, 0.52mol) over 1 hour. After stirring at -60°C for 1 hour
5 a solution of DMF (39.7ml) in THF (50ml) was added dropwise over 1 hour. The reaction was stirred at -60°C for 1 hour before being allowed to warm to room temperature. After 1 hour the reaction was quenched with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and extracted into ethyl acetate. The organic phase was then dried (sodium sulphate), concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel
10 chromatography, to give the title compound (57g, 65%) as a yellow solid; ¹H NMR (CDCl₃) 10.0 (1H, s), 7.83-7.73 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.10 (2H, m), 2.92 (2H, m).

Step 3: 5-(1,2-Dihydroxy-2-pyridin-4-yl-ethyl)-indan-1-one-O-methyl-oxime

To a solution of 4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyridine [T.F. Gallagher *et al*;
15 *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 49] (71.5g, 0.32mol) in THF (800ml) at -50°C under argon was added LDA (162ml, 2M in heptane/THF/ethylbenzene, 0.324mol) over 1 hour. The mixture was stirred at -40°C for a further 1 hour before a solution of the product of Step 2 (55g, 0.29mol) in THF (600ml) was added over 1 hour. The reaction was then allowed to warm to room temperature overnight before being quenched by the addition of
20 saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and then extracted into ethyl acetate. The organic phase was dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to give a brown oil (125g).

The oil was then dissolved in THF (1500ml), treated with TBAF (356ml, 0.356mol) and stirred for 1 hour. The reaction mixture was then evaporated and the residue partitioned
25 between water and ethyl acetate. The organic phase was then dried (sodium sulphate) and concentrated to give the title compound (57g, 64%) as a pale yellow solid which was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) 8.38 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.12-6.99 (4H, m), 4.88 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.93 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Step 4: 1-(1-Methoxyimino-indan-5-yl)-2-pyridin-4-yl-ethane-1,2-dione

To a mixture of DMSO (43ml, 0.56mol) and dichloromethane (800ml) at -70°C under argon, was added oxalyl chloride (43.2g) and then a solution of the product of Step 3 (55g, 0.185mol) in a mixture of dichloromethane/DMSO (1000ml/60ml) over 2 hours at
30 -60°C. After stirring for 2 hours at -60°C, triethylamine (154ml) was added dropwise and the mixture then allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was then quenched with water, the organic phase separated then washed with water, dried (sodium sulphate) and concentrated to yield the title compound (51g, 94%)

as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3) 8.87 (2H, d), 7.89–7.77 (5H, m), 4.03 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.93 (2H, m).

Step 5: 5-{2-[4-(3-Dimethylamino-propyloxy)-phenyl]-5-phenyl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one O-methyl-oxime

A mixture of the product of Step 4 (0.3g, 1.02mmol), 4-(3-dimethylamino-propyloxy)-benzaldehyde (0.27ml, 1.33mmol) and ammonium acetate (0.785g, 10.2mmol) in acetic acid (10ml) was heated to 100°C for 1 hour. The reaction was then cooled to room temperature, poured into ice/0.880 ammonia solution and extracted with ethyl acetate.

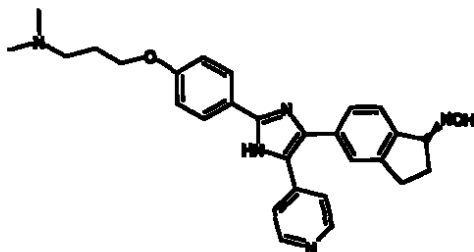
The organic extract was then dried (magnesium sulphate), concentrated *in vacuo* and the crude material purified by silica gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: ethyl acetate to give the title compound (0.08g, 16%) as a yellow solid; MS(AP+) m/e 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Step 6: 5-{2-[4-(3-Dimethylamino-propyloxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one

A mixture of the product of Step 5 (0.07g, 0.146mmol) and 5M HCl (4ml) in dioxan (3ml) was heated to 100°C for 1 hour. Acetone (3ml) was then added and the heating continued for a further 1.5 hours before the mixture was cooled to room temperature, neutralised with 1M sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The organic extract was then washed with water, dried (magnesium sulphate), concentrated *in vacuo* and the crude material purified by silica gel chromatography, eluting with a 2:18:80 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: ethyl acetate to give the title compound (0.035g, 53%) as a yellow solid; MS(AP+) m/e 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 15

5-{2-[4-(3-Dimethylamino-propyloxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime



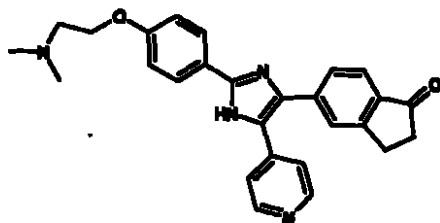
Step 1: 5-{2-[4-(3-Dimethylamino-propyloxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime

To a solution of the product of Example 14, Step 6 (0.07g, 0.155mmol) in ethanol (3ml) at 80°C was added aqueous hydroxylamine (1.5ml, 50% in water). After 30 minutes the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to give the title compound, (0.072g, 100%) as a yellow solid; MS(AP+) m/e 468 [M+H]⁺.

5

Example 16

5-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-1-indanone



10

Step 1: 5-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one-O-methyl-oxime

The title compound (0.19g, 30%) was prepared from the product of Example 14 Step 4 and 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzaldehyde [WO 99/19293] as described in Example 14 Step 5; MS(AP+) m/e 468 [M+H]⁺.

15

Step 2: 5-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-1-indanone

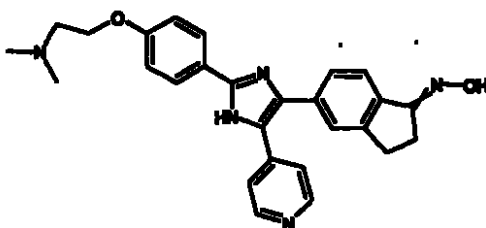
The title compound (0.313g, 56%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 14 Step 6; MS(AP+) m/e 439 [M+H]⁺.

20

Example 17

5-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime

25

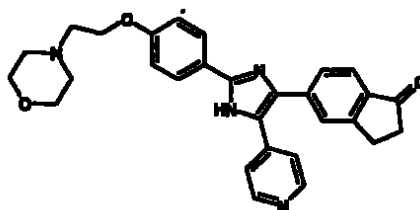


Step 1 5-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime

The title compound (0.321g, 100%) was prepared from the product of Example 16 Step 2 as described in Example 15 Step 1; MS(AP+) m/e 454 [M+H]⁺.

Example 18

- 5 **5-{2-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one**



- 10 **Step 1: 5-{2-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one-O-methyl-oxime**

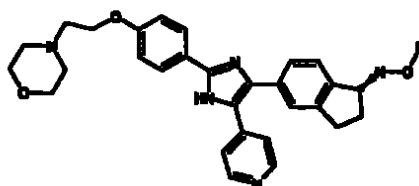
The title compound (0.15g, 20%) was prepared from the product of Example 14 Step 4 and 4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-benzaldehyde [WO 96/28448] as described in Example 14 Step 5; MS(AP+) m/e 510 [M+H]⁺

- 15 **Step2: 5-{2-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one**

The title compound (0.048g, 36%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 14 Step 6; MS(AP+) m/e 481 [M+H]⁺.

- 20 **Example 19**

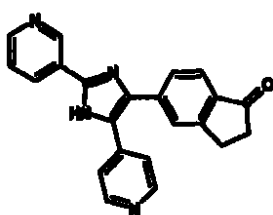
5-{2-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime



- 25 **Step 1: 5-{2-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl}-indan-1-one oxime**

The title compound (0.048g, 97%) was prepared from the product of Example 18 Step 2 as described in Example 15 Step 1; MS(AP+) m/e 496 [M+H]⁺.

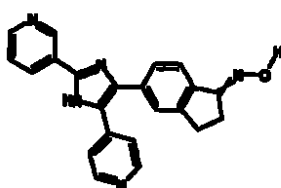
Example 20

5-(5-Pyridin-4-yl-2-pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one**Step 1: 5-(5-Pyridin-4-yl-2-pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one-O-methyl-oxime**

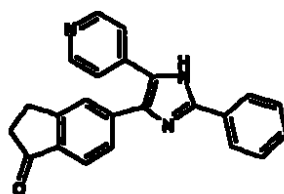
The title compound (0.11 g, 28%) was prepared from the product of Example 14 Step 4 and pyridine-3-carbaldehyde as described in Example 14 Step 5; MS(AP+) m/e 382 [M+H]⁺.

Step 2: 5-(5-Pyridin-4-yl-2-pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one

The title compound (0.025 g, 25%) was prepared from the product of Step 1 as described in Example 14 Step 6; MS(AP+) m/e 353 [M+H]⁺.

Example 21**5-(5-Pyridin-4-yl-2-pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime****Step 1: 5-(5-Pyridin-4-yl-2-pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime**

The title compound (0.075 g, 76%) was prepared from the product of Example 20 Step 2 as described in Example 15 Step 1; MS(AP+) m/e 368 [M+H]⁺.

Example 22**5-(2-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one**

Step 1: 4-[2-Phenyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridine 4-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)-pyridine [N. J. Liverton *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2180] (17.8g, 80.5mmol) was dissolved in DMF (150ml) and cooled to 0°C. The solution was then treated with sodium hydride (3.54g, 60% dispersion, 88.6mmol), and stirred for 25 minutes maintaining the temperature of 0°C.

2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (14.77g, 88.6mmol) was then added dropwise over 5 minutes and the mixture warmed to room temperature overnight. The reaction was then poured into a saturated solution of sodium hydrogen carbonate and extracted several times with diethyl ether. The combined ether extracts were then dried (sodium sulphate), concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate to give the title compound as a pale yellow solid (16.8g, 59%); MS(AP+) m/e 353 [M+H]⁺.

Step 2: 4-[5-Bromo-2-phenyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridine

To a solution of the product of Step 1 (15g, 42.6mmol) in dichloromethane (300ml) at room temperature was added bromine (6.81g, 2.38ml, 46.5mmol) followed by a saturated solution of sodium carbonate (150ml). The mixture was stirred for 40 minutes before being separated and the organic layer washed successively with water and brine. The organic layer was then dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (18.1g, 99%) as a brown viscous oil which was used without further purification; MS(AP+) m/e 431/433 [M+H]⁺.

Step 3: 4-[2-Phenyl-5-tributylstannanyl-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridine.

To a solution of the product of Step 2 (13.4g, 31.2mmol) in THF (200ml) at -78°C was added dropwise ^tBuLi (22ml, 1.7M, 38mmol). After 25 minutes tributyltin chloride (12.37g, 10.3ml, 38mmol) was added dropwise and the mixture was then allowed to reach room temperature overnight. The reaction was then poured into a saturated solution of sodium hydrogen carbonate and washed several times with diethyl ether. The combined organic layers were dried (magnesium sulphate), concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography, eluting with a 0.5:4.5:45:50 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: hexane: diethyl ether to give the title compound (18.5 g, 93%) as a brown viscous oil; MS(AP+) m/e 641/643/644[M+H]⁺.

Step 4: 5-[2-Phenyl-5-pyridin-4-yl-3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-1H-imidazol-4-yl]-indan-1-one

Palladium acetate (0.025g, 0.11mmol) and triphenylphosphine (0.06g, 0.22mmol) were suspended in toluene (1ml). 5-bromoindanone (240mg, 1.1mmol) was then added and the mixture heated to 100°C for 5 min. The solution was then treated with a solution of the product of Step 3 (0.6g, 0.94mmol) in toluene (1ml) and stirred for 18 hours at 100°C.

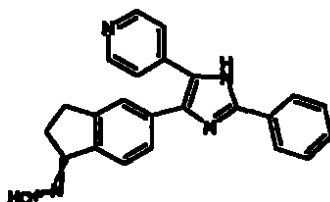
- 5 After cooling the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate to afford the title compound (0.25g, 55%) as a yellow solid; MS(AP⁺) m/e 482 [M+H]⁺.

Step 5: 5-(2-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one

- 10 The product of Step 4 (0.32g, 0.66mmol) was dissolved in ethanol (4ml), 5M aqueous hydrochloric acid solution (3ml) added and the mixture heated to reflux for 30 min. On cooling, the solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid (0.27g, 96%); MS(AP⁺) m/e 352 [M+H]⁺.

15 **Example 23**

5-(2-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime



Step 1: 5-(2-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-indan-1-one oxime

- 20 A solution of the product of Example 22 Step 5 (0.06g, 0.17mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.035g, 0.5mmol) in 40% aqueous sodium hydroxide (2ml) and ethanol (3ml) was heated to reflux for 30 min. On cooling the mixture was neutralized with aqueous 2M hydrochloric acid and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue
- 25 was purified by silica gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.88 ammonia solution: methanol: dichloromethane to give the title compound (0.05g, 80%) as a yellow solid; MS(AP⁺) m/e 367 [M+H]⁺.

30 **BIOLOGICAL EXAMPLES**

The activity of compounds of formula (I) as B-Raf inhibitors may be determined by the following *in vitro* assays:

Fluorescence anisotropy kinase binding assay

The kinase enzyme, fluorescent ligand and a variable concentration of test compound are incubated together to reach thermodynamic equilibrium under conditions such that in the absence of test compound the fluorescent ligand is significantly (>50%) enzyme bound and in the presence of a sufficient concentration (>10x K_i) of a potent inhibitor the anisotropy of the unbound fluorescent ligand is measurably different from the bound value.

The concentration of kinase enzyme should preferably be $\geq 1 \times K_f$. The concentration of fluorescent ligand required will depend on the instrumentation used, and the fluorescent and physicochemical properties. The concentration used must be lower than the concentration of kinase enzyme, and preferably less than half the kinase enzyme concentration. A typical protocol is:

All components dissolved in Buffer of composition 50 mM HEPES, pH 7.5, 1mM CHAPS, 10 mM $MgCl_2$.

B-Raf Enzyme concentration: 1 nM

Fluorescent ligand concentration: 0.5 nM

Test compound concentration: 0.1 nM - 100 μ M

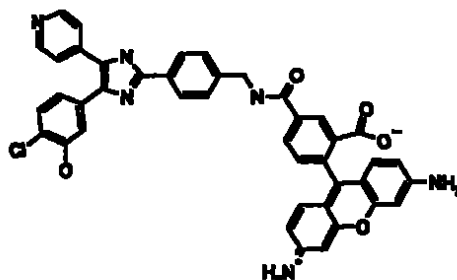
Components incubated in 10 μ l final volume in LJI HE 384 type B black microtitre plate until equilibrium reached (Over 3 h, up to 30 h)

Fluorescence anisotropy read in LJI Acquest.

Definitions: K_i = dissociation constant for inhibitor binding

K_f = dissociation constant for fluorescent ligand binding

The fluorescent ligand is the following compound:



which is derived from 5-[2-(4-aminomethylphenyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-imidazole-4-yl]-2-chlorophenol and rhodamine green.

Raf Kinase assay

Activity of human recombinant B-Raf protein was assessed in vitro by assay of the incorporation of radiolabelled phosphate to recombinant MAP kinase (MEK), a known physiologic substrate of B-Raf. Catalytically active human recombinant B-Raf protein was obtained by purification from sf9 insect cells infected with a human B-Raf

recombinant baculovirus expression vector. To ensure that all substrate phosphorylation resulted from B-Raf activity, a catalytically inactive form of MEK was utilised. This protein was purified from bacterial cells expression mutant inactive MEK as a fusion protein with glutathione-S-transferase (GST-kdMEK).

5

Method: Standard assay conditions of B-Raf catalytic activity utilised 3 μ g of GST-kdMEK, 10 μ M ATP and 2 μ Ci 32 P-ATP, 50mM MOPS, 0.1mM EDTA, 0.1M sucrose, 10mM MgCl₂ plus 0.1% dimethylsulphoxide (containing compound where appropriate) in a total reaction volume of 30 μ l. Reactions were incubated at 25°C for 90 minutes and reactions terminated by addition of EDTA to a final concentration of 50 μ M. 10 μ l of reaction was spotted to P30 phosphocellulose paper and air dried. Following four washes in ice cold 10% trichloroacetic acid, 0.5% phosphoric acid, papers were air dried prior to addition of liquid scintillant and measurement of radioactivity in a scintillation counter.

10

Results: The compounds of the examples were found to be effective in inhibiting B-Raf mediated phosphorylation of GST-kdMEK substrate having IC₅₀'s of < 3 μ M.

15

The activity of compounds as Raf inhibitors may also be determined by the assays described in WO 99/10325; McDonald, O.B., Chen, W.J., Ellis, B., Hoffman, C., Overton, L., Rink, M., Smith, A., Marshall, C.J. and Wood, E.R. (1999) A scintillation proximity assay for the Raf/MEK/ERK kinase cascade: high throughput screening and identification of selective enzyme inhibitors, Anal. Biochem. 268: 318-329 and AACR meeting New Orleans 1998 Poster 3793.

20

25 The neuroprotective properties of B-Raf inhibitors may be determined by the following *in vitro* assay:

25

Neuroprotective properties of B-Raf inhibitors in rat hippocampal slice cultures
Organotypic cultures provide an intermediate between dissociated neuronal cell cultures and *in-vivo* models of oxygen and glucose deprivation (OGD). The majority of glial-neuronal interactions and neuronal circuitry are maintained in cultured hippocampal slices, so facilitating investigation of the patterns of death among differing cell types in a model that resembles the *in vivo* situation. These cultures allow the study of delayed cellular damage and death 24 hours, or more, post-insult and permit assessment of the consequences of long-term alterations in culture conditions. A number of laboratories have reported delayed neuronal damage in response to OGD in organotypic cultures of the hippocampus (Vornov *et al.*, *Stroke*, 1994, 25, 57-465; Newell *et al.*, *Brain Res.*,

30

35

1995, 676, 38-44). Several classes of compounds have been shown to protect in this model, including EAA antagonists (Strasser *et al.*, *Brain Res.*, 1995, 687, 167-174), Na channel blockers (Tasker *et al.*, *J. Neurosci.*, 1992, 12, 98-4308) and Ca channel blockers (Pringle *et al.*, *Stroke*, 1996, 7, 2124-2130). To date, relatively little is known of the roles of intracellular kinase mediated signalling pathways in neuronal cell death in this model.

Method: Organotypic hippocampal slice cultures were prepared using the method of Stoppini *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, 1995, 37, 173-182. Briefly, 400 micron sections prepared from hippocampi of 7-8 day postnatal Sprague Dawley rats are cultured on semiporous membranes for 9-12 days. OGD is then induced by incubation in serum and glucose-free medium in an anaerobic chamber for 45 minutes. Cultures are then returned to the air / CO₂ incubator for 23 hours before analysis. Propidium iodide (PI) is used as an indicator of cell death. PI is non toxic to neurones and has been used in many studies to ascertain cell viability. In damaged neurones PI enters and binds to nucleic acids. Bound PI shows increased emission at 635nm when excited at 540nm. One PI fluorescence image and one white light image are taken and the proportion of cell death analysed. The area of region CA1 is defined from the white light image and superimposed over the PI image. The PI signal is thresholded and area of PI damage expressed as a percentage of the CA1 area. Correlation between PI fluorescence and histologically confirmed cell death has been validated previously by Nissl-staining using cresyl fast violet (Newell *et al.*, *J. Neurosci.*, 1995, 15, 7702-7711).

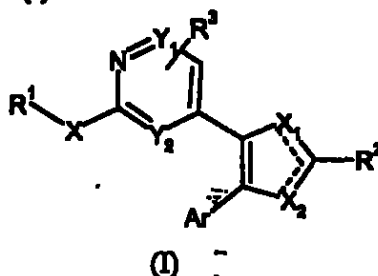
Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of composition, process, or use claims and may include by way of example and without limitation the following claims.

29

Claims

1. A compound of formula (I):



5

wherein

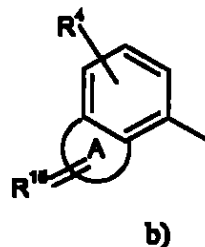
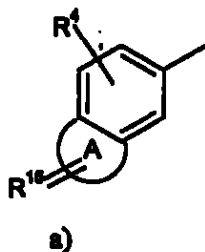
X is O, CH₂, CO, S or NH, or the moiety X-R¹ is hydrogen;

Y₁ and Y₂ are independently N or CH;

- 10 R¹ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₆alkyl, heteroaryl, or heteroarylC₁₋₆alkyl, any of which may be optionally substituted; in addition when X is CH₂ then R¹ may be hydroxy or C₁₋₆alkoxy which may be optionally substituted;

- 15 R² is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted;

Ar is a group of the formula a) or b):



20

wherein A represents a fused 5- to 7-membered ring optionally containing up to two heteroatoms selected from O, S and NR⁵, wherein R⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl, which ring is optionally substituted by up to 2 substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, hydroxy, C₁₋₆alkoxy or keto;

- 25 R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, aryl, aryl C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, azido, amino, mono- and di-N-C₁₋₆alkylamino, acylamino, arylcarbonylamino, acyloxy, carboxy, carboxy salts, carboxy esters, carbamoyl, mono- and di-N-C₁₋₆alkylcarbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, ureido, guanidino, C₁.

30

alkylguanidino, amidino, C₁₋₆alkylamidino, sulphonylamino, aminosulphonyl, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulphinyl or C₁₋₆alkylsulphonyl;

R¹³ is O or N-OH;

one of X₁ and X₂ is N and the other is NR⁶ wherein R⁶ is hydrogen or C₁₋₆alkyl;

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein X is NH or X-R¹ is hydrogen.

10

3. A compound of formula (I) according to claim 1 or 2 wherein R¹³ is N-OH

4. A compound of formula (I) according to any preceding claim wherein R² is
i) -CR⁷R⁸-CH₂-Z, -CH₂-Z and heterocyclyl, wherein R⁷ and R⁸ independently represent
15 hydrogen or optionally substituted C₁₋₆alkyl, or R⁷ and R⁸ together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted C₃₋₇cycloalkyl or C₃₋₇cycloalkenyl ring; and Z is NR⁹R¹⁰, NR⁹C(Q)NR⁹R¹⁰, NR⁹COOR¹⁰, NR⁹SO₂R¹⁰, NR⁹C(Q)R¹⁰ or heterocyclyl wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from
20 hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heteroaryl and heteroarylC₁₋₆alkyl, any of which may be optionally substituted or together form a heterocyclic group, when present as NR⁹R¹⁰; Q is O or S, preferably O; and when R² or Z is heterocyclyl, e.g. piperidyl, piperazine or morpholine, the heterocyclyl group is optionally substituted; or
ii) optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl and furanyl.

25

5. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R³ is hydrogen.

30

6. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R⁴ is hydrogen.

35

7. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R⁶ is hydrogen.

31

8. A compound of formula (I) as defined in any one of Examples 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 10. The use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of any disease state in a human, or other mammal, which is exacerbated or caused by a neurotraumatic event.
- 15 11. The use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of cancer.
12. The use of a compound according to any one of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of chronic neurodegeneration, pain, migraine and cardiac hypertrophy.

COMPUESTOS**MEMORIA DESCRIPTIVA**

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos y su uso como productos farmacéuticos, particularmente como inhibidores de las cinasas Raf para el tratamiento de padecimientos neurotraumáticos, cáncer, neurodegeneración crónica, dolor, migraña e hipertrofia cardíaca.

10 Las cinasas de proteínas Raf son componentes clave de las rutas de transducción de señal a través de las cuales estímulos extracelulares específicos obtienen respuestas celulares precisas en las células de los mamíferos. Los receptores de la superficie celular activados activan proteínas ras/rap en el aspecto interno de la membrana de plasma que, a su vez, recluta y activa proteínas Raf. Las proteínas Raf activadas fosforilan y activan las

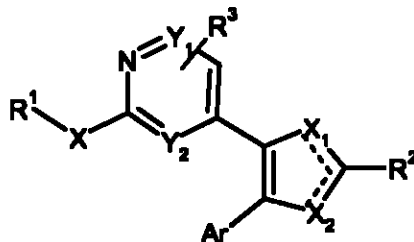
15 cinasas de proteínas intracelulares MEK1 y MEK2. A su vez, las MEK activadas catalizan la fosforilación y activación de la cinasa de proteína (MAPK) p42/p44 activada por mitógeno. Se conoce toda una variedad de sustratos citoplásmicos y nucleares de MAPK activado que contribuyen directa o indirectamente a la respuesta celular ante el cambio ambiental. En los

20 mamíferos, se han identificado tres genes distintos que codifican proteínas Raf; se conocen A-Raf, B-Raf y C-Raf (también conocido como Raf-1) y variantes isoformicas que son resultado de la unión diferencial de mRNA.

Se ha sugerido el uso de los inhibidores de las cinasas Raf en la interrupción del crecimiento celular de tumores y, por lo tanto, en el tratamiento de cánceres, por ejemplo del linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de célula pequeña y carcinoma pancreático y de mama; también en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con la degeneración neuronal resultado de eventos isquémicos, incluyendo la isquemia cerebral después de paro cardíaco, embolia y demencia por infarto múltiple, así como también después de eventos cerebrales isquémicos como aquellos que son resultado de cirugía, lesiones en la cabeza y/o durante el parto; también en la neurodegeneración crónica como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson; así como en el tratamiento del dolor, migraña e hipertrofia cardíaca.

Ahora hemos encontrado un grupo de compuestos novedosos que son inhibidores de las cinasas Raf, en particular inhibidores de la B-cinasa Raf.

De conformidad con la invención, se provee un compuesto con la fórmula (I):



en donde

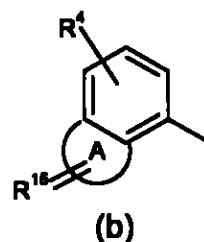
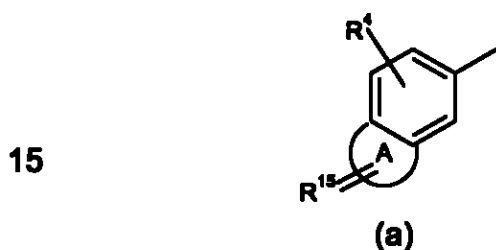
X es O, CH₂, CO, S o NH, o la porción X-R¹ es hidrógeno;

Y₁ y Y₂ son independientemente N o CH;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₈alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, arilC₁₋₈alquilo, heterociclilo, heterocicliC₁₋₈alquilo, heteroarilo o heteroarilC₁₋₈alquilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente; además, cuando X es CH₂, entonces R¹ puede ser hidroxil o C₁₋₈alcoxi que puede sustituirse opcionalmente;

R² es H, C₁₋₈alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente;

Ar es un grupo de la fórmula a) o b):



en donde A representa un anillo fusionado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR⁵, en donde R⁵ es hidrógeno o C₁₋₈alquilo, cuyo anillo se sustituye opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₈alquilo, hidroxil, C₁₋₈alcoxi o ceto;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, C₁₋₈alquilo, arilo, arilC₁₋₈alquilo, C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxiC₁₋₈alquilo,

haloC₁₋₈alquilo, arilC₁₋₈alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, azido, amino, mono- y di-N-C₁₋₈alquilamino, acilamino, arilcarbonilamino, aciloxi, carboxi, sales carboxi, ésteres carboxi, carbamoilo, mono- y di-N-C₁₋₈alquilcarbamoilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, ureido, guanidino, C₁₋₈alquilguanidino, amidino, C₁₋₈alquilamidino, sulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₈alquiltio, C₁₋₈alquilsulfinilo o C₁₋₈alquilsulfonilo;

R¹⁵ es O ó N-OH;

uno de X₁ y X₂ es N y el otro es NR⁶, en donde R⁶ es hidrógeno o C₁₋₈alquilo;

o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Como se utiliza en la presente, el doble enlace indicado por las líneas punteadas de la fórmula (I) representa las formas posibles del anillo tautomérico de los compuestos que se encuentran dentro del objeto de esta invención. Se comprenderá que el doble enlace es para el nitrógeno no sustituido.

La porción de oxima puede colocarse en cualquier átomo de carbono del anillo no aromático en los grupos a) y b).

Los grupos alquilo y alquenilo a los que se hace referencia en la presente, de manera individual o como parte de grupos mayores, por ejemplo alcoxi, pueden ser grupos rectos o ramificados que contienen hasta seis átomos de carbono.

Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo a los que se hace referencia en la presente incluyen grupos que tienen átomos de carbono de tres a siete y de cinco a siete anillos respectivamente.

Los sustituyentes opcionales de los grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo incluyen arilo, heteroarilo, heterociclilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquiltio, arilC₁₋₆alcoxi, aril C₁₋₆alquiltio, amino, mono o di-C₁₋₆-alquilamino, aminosulfonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carboxi y ésteres de los mismos, amida, ureido, guanidino, C₁₋₆alquilguanidino, amidino, C₁₋₆alquilamidino, C₁₋₆aciloxi, hidroxí y halógeno o cualquier combinación de los mismos. Un sustituyente adicional puede ser el ciano.

De preferencia el sustituyente opcional contiene un grupo solubilizante en agua; las porciones solubilizantes adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen el grupo hidroxí y amino. De mayor preferencia aún, el sustituyente opcional incluye amino, mono o di-C₁₋₆alquil, amino, amino que contiene heterociclilo o hidroxí o cualquier combinación de los mismos.

Cuando se utiliza en la presente, el término "arilo" significa anillos únicos y fusionados que contienen adecuadamente de 4 a 7 átomos, de preferencia 5 ó 6, en cada anillo, cuyos anillos pueden ser cada uno no sustituido o sustituido con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes. Un sistema de anillos fusionados puede incluir anillos alifáticos y debe incluir sólo un anillo aromático. Los grupos arilos adecuados incluyen fenilo y naftilo como el 1-naftilo ó 2-naftilo.

Cuando se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" incluye adecuadamente, a menos que se defina de otro modo, anillos no aromáticos, saturados o no saturados, únicos y fusionados que contienen adecuadamente hasta cuatro heteroátomos en cualquiera de los anillos o en ambos anillos, cada uno de los cuales se selecciona de entre O, N y S, cuyos anillos pueden ser no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 4 a 7, de preferencia 5 ó 6, átomos en anillos. Un sistema de anillos heterocíclicos fusionados puede incluir anillos carbocíclicos y debe incluir sólo un anillo heterocíclico. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen la pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazolidina y pirazolidina. Los ejemplos preferidos de los grupos heterociclilos incluyen la pirrolidona, piperidina, piperazina, morfolina, imidazolidina y pirazolidina.

Cuando se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" incluye adecuadamente, a menos que se defina de otro modo, sistemas de anillos heteroaromáticos mono- y bicíclicos que comprenden hasta cuatro heteroátomos, de preferencia 1 ó 2, cada uno de ellos seleccionado de entre O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7 átomos en anillos, de preferencia 5 ó 6. Un sistema de anillos bicíclico heteroaromático puede incluir un anillo carbocíclico. Los ejemplos de grupos heteroarilos incluyen el pirrol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol y bencimidazol.

De manera adecuada, los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con de preferencia hasta tres sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen el halógeno, hidroxí, C₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, 5 nitro, ciano, azido, amino, mono- y di-N-C₁₋₆alquilamino, acilamino, arilcarbonilamino, aciloxi, carboxi, sales carboxi, ésteres carboxi, carbamoilo, mono- y di-N-C₁₋₆alquilcarbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, ureido, guanidino, C₁₋₆alquilguanidino, amidino, C₁₋₆alquilamidino, urea, carbamato, acilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfinilo, C₁₋ 10 alquilsulfonilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilC₁₋₆alquilo y heteroarilo C₁₋ alquilo, o cualquier combinación de los mismos. Además, pueden enlazarse átomos de carbono en dos anillos para formar un sistema bicíclico.

Cuando se utiliza en la presente, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

15 En los compuestos de la fórmula (I):

X es de preferencia O, CH₂, S o NH, o la porción X-R¹ es hidrógeno.

De mayor preferencia, X es CH₂ o NH o X-R¹ es hidrógeno, de mayor preferencia X es NH o X-R¹ es hidrógeno.

20 De preferencia Y₁ es CH y Y₂ es N o CH.

De preferencia R¹⁵ es N-OH.

Alternativamente, R¹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋ alquilo, heterociclilo, heterociclilC₁₋₆alquilo, heteroarilo o heteroarilC₁₋₆alquilo,

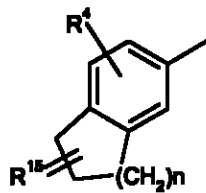
cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente; además, cuando X es CH₂, entonces R¹ puede ser hidroxí o C₁₋₆alcoxi que pueden sustituirse opcionalmente.

R² puede ser C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

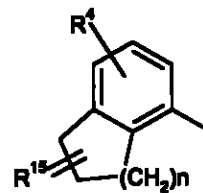
Alternativamente, R² es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

De preferencia, Ar es un grupo de la fórmula a) o b):

10



(a)

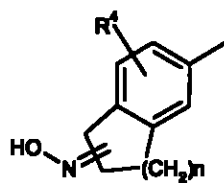


(b)

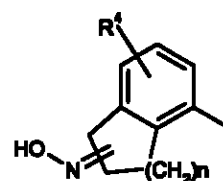
15

R⁴ es como se define para los compuestos de fórmula (I), n es 1, 2 ó 3 y R¹⁵ es O ó N-OH. de mayor preferencia, Ar es un grupo con la fórmula a) o b).

20



(a)



(b)

en donde R^4 es como se define para los compuestos con la fórmula (I) y n es 1, 2 ó 3.

n es de preferencia 1.

Ar es de preferencia un grupo indol.

- 5 Los sustituyentes opcionales adecuados para el grupo R^2 incluyen uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de ario, heteroarilo, heterociclilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} alquiltio, aril C_{1-8} alcoxi, aril C_{1-8} alquiltio, amino, mono o di- C_{1-8} alquilamino, aminosulfonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carboxi y ésteres de los mismos, amida, ureido, guanidino, C_{1-8} alquilguanidino,
- 10 amidino, C_{1-8} alquilamidino, C_{1-8} aciloxi, hidroxí y halógeno o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, el sustituyente puede ser C_{1-8} alquilarilo.

- R^2 es de preferencia un grupo que contiene una porción solubilizante. Las porciones solubilizantes adecuadas serán evidentes para los
- 15 expertos en la técnica e incluyen grupos básicos. Los grupos solubilizantes particulares que pueden mencionarse incluyen grupos amina e hidroxí. Por ejemplo, amino, mono- o di- C_{1-8} alquilamino, amina que contiene grupos heterociclilo o hidroxí, o bien cualquier combinación de los mismos.

- Los grupos R^2 específicos que pueden mencionarse incluyen –
- 20 $CR^7R^8-CH_2-Z$, $-CH_2-Z$ y heterociclilo, en donde R^7 y R^8 representan independientemente a C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo C_{3-7} cicloalquilo o C_{5-7} cicloalquenilo sustituido opcionalmente; y Z es NR^9R^{10} ,

$\text{NR}^9\text{C}(\text{Q})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{Q})\text{R}^{10}$ o heterociclilo, en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo, heterocicliil C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, heteroarilo y heteroaril C_{1-6} alquilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse

 5 opcionalmente o conjuntamente formar un grupo heterocíclico, cuando se encuentra presente como NR^9R^{10} ; Q es O ó S, de preferencia O; y cuando R^2 o Z es heterocíclico, por ejemplo el piperidilo, piperazina o morfolina, el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente.

Los grupos R^2 específicos que pueden mencionarse incluyen

 10 furanilo, pirimidilo, piridilo y fenilo sustituidos opcionalmente.

Los grupos R^2 específicos adicionales que pueden mencionarse incluyen fenilo sustituido con un grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ó $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en donde m es un número de 1 a 6, por ejemplo 2 ó 3, y R^{18} y R^{19} representan independientemente al hidrógeno, C_{1-6} alquilo, ó R^{18} y R^{19} , junto con el átomo

 15 de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre NR^{20} y O, en donde R^{20} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo, por ejemplo morfolinilo.

Alternativamente, R^7 ó R^8 pueden ser hidrógeno.

20 R^3 es de preferencia hidrógeno.

R^4 es de preferencia hidrógeno.

R^6 es de preferencia hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen de preferencia un peso molecular menor a 800.

Se comprenderá que la invención incluye derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico de compuestos de la fórmula (I) y que éstos se incluyen dentro del objeto de la invención.

Los compuestos particulares de conformidad con la invención incluyen aquellos mencionados en los ejemplos y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se utiliza en la presente, "derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico" incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, éster o sal de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) que, al administrarse al receptor, sea capaz de proveer (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula (I) o un metabolito activo o residuo del mismo.

De preferencia, el derivado es una sal.

Los compuestos particulares de conformidad con la invención incluyen aquellos mencionados en los ejemplos y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Se advertirá que, para su uso médico, las sales de los compuestos de la fórmula (I) deben ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen aquellas descritas en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido succínico, maleico,

acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico. Pueden utilizarse otras sales, por ejemplo los oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de la fórmula (I) y se incluyen dentro del objeto de esta invención.

5 Los compuestos de esta invención pueden tener forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden hidratarse o solvatarse opcionalmente. Esta invención incluye dentro de su objeto hidratos estequioméricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

10 La invención se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los enantiómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo los racematos. Las distintas formas isoméricas pueden separarse o descomponerse una de la otra con métodos convencionales, o cualquier
15 isómero dado puede obtenerse por medio de métodos sintéticos convencionales o de síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

 Dado que se pretende que los compuestos de la fórmula (I) se utilicen en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que éstos se proveen de preferencia en forma básicamente pura, por ejemplo por
20 lo menos con un 60% de pureza, de mayor preferencia por lo menos con un 75% de pureza, de mayor preferencia aún por lo menos con un 85% y de mayor preferencia aún con un 98% de pureza (el % se encuentra en la forma peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden

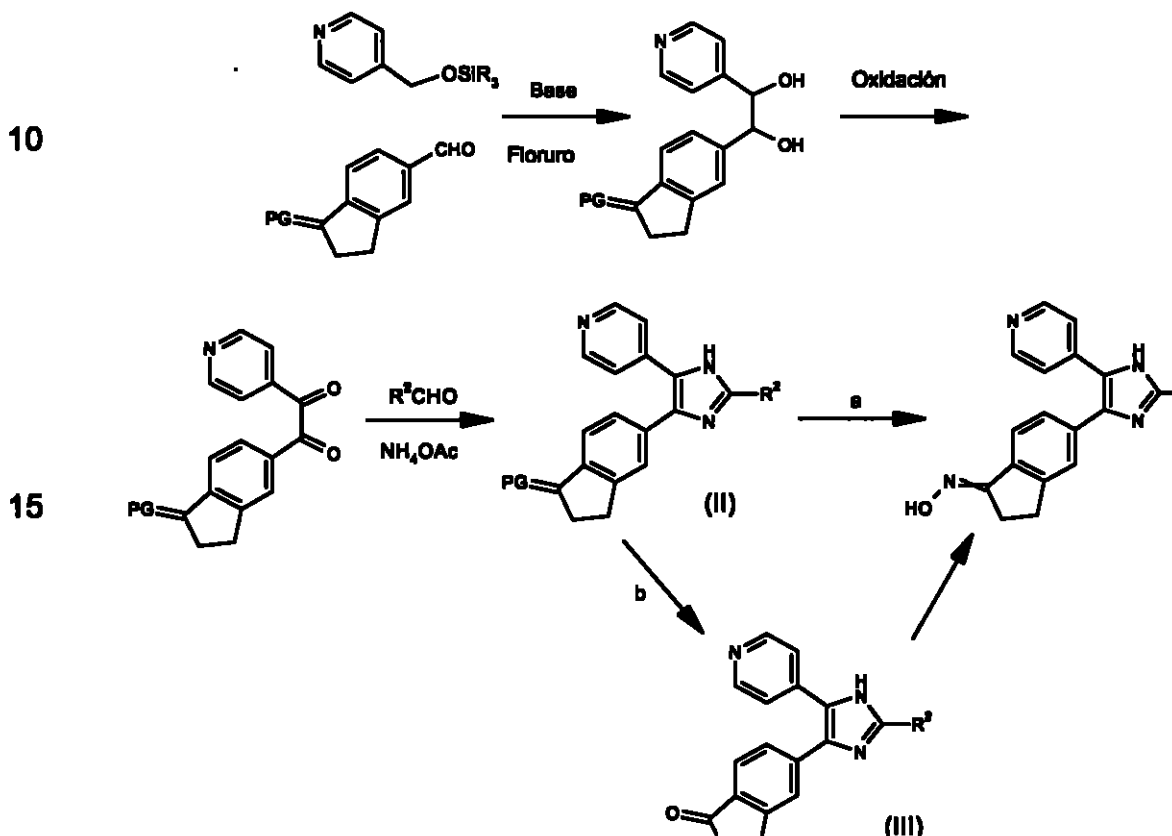
utilizarse para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la fórmula (I) son los derivados del imidazol que pueden prepararse fácilmente a través de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky y Rees, Pergamon Press, 1984, 5, 457-497, a partir de materiales de partida que están ya sea comercialmente disponibles o que pueden prepararse a partir de ellos por analogía con procedimientos bien conocidos.

10 Los ejemplos de procedimientos para preparar compuestos de esta invención son como se describen en los esquemas 1 y 2. Los esquemas ilustran la producción de compuestos en donde $-X-R^1$, R^3 y R^4 son hidrógeno, X_1 es NH, Y_1 y Y_2 son CH y Ar es un grupo de fórmula a), en donde n es 1; sin embargo, los procedimientos son aplicables para la producción de todos los compuestos de la fórmula (I). En el primero de dichos procedimientos (esquema 1), las α -dicetonas se preparan por reacción del anión de un derivado O-protegido de 4-piridina-metanol, con un aril-aldehído bicíclico fusionado protegido adecuadamente, en donde PG es un grupo protector de oxima, por ejemplo $=N-OR^{11}$, en donde R^{11} es C_{1-16} alquilo sustituido
15 opcionalmente, por ejemplo metilo, arilo o sililo sustituidos opcionalmente, o PG es un grupo protector de cetona. La O-desprotección seguida de la oxidación del diol intermedio produce las α -dicetonas mencionadas anteriormente. Hacer reaccionar la dicetona con un acetato de amonio y
20

aldehído adecuado en un solvente, por ejemplo ácido acético, metoxi butil éter o metanol, permite el acceso al núcleo del imidazol. Posteriormente, el grupo R^2 puede convertirse en otro grupo R^2 , utilizando procedimientos convencionales de interconversión de grupos funcionales, y el grupo PG se convierte en el grupo oximino (=N-OH).

ESQUEMA 1



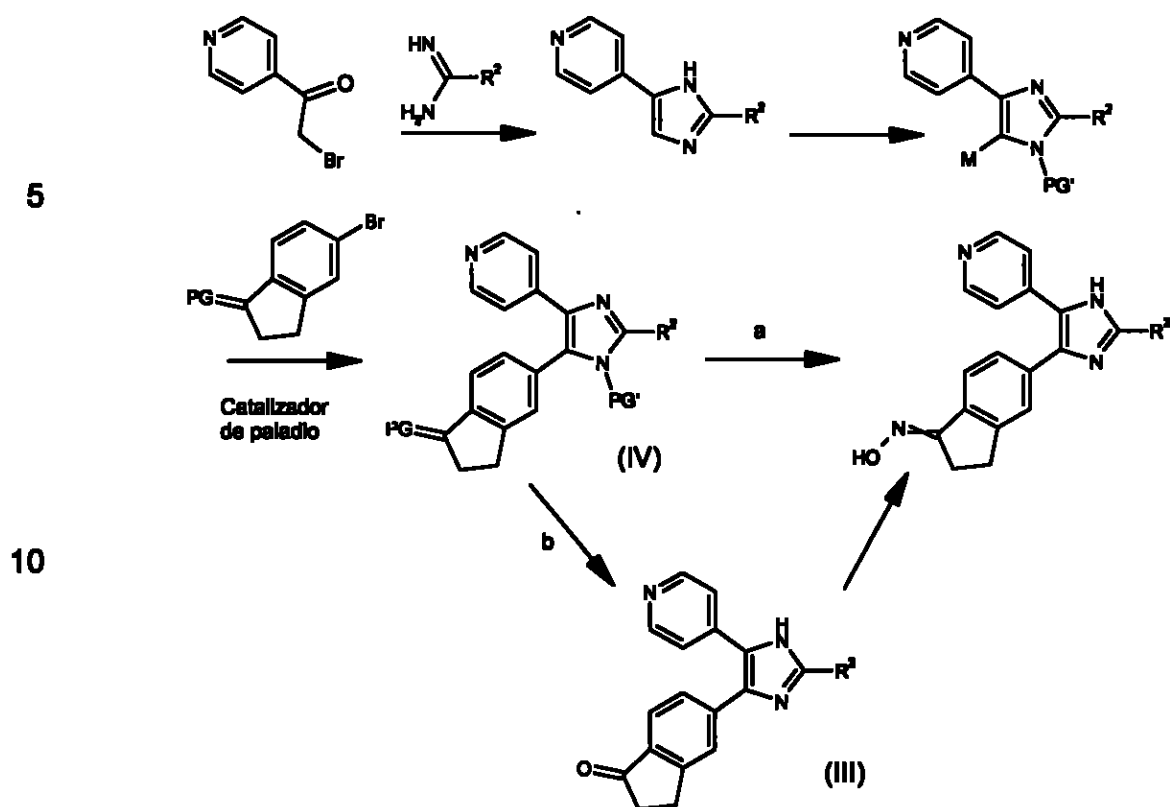
El segundo de dichos procedimientos (esquema 2) es análogo a aquel descrito por Liverton *et al* (J. Med. Chem., 1999, 42, 2180). En este acercamiento, 2-bromo-1-piridina-4-il-etanona se hace reaccionar con una

amidina adecuada para formar el núcleo central del imidazol. La protección del hidrógeno de imidazol lábil (los grupos protectores típicos, PG', son 2-trimetilsilil-etoximetil-, SEM y metoximetil-, MOM) permite entonces la metalación del anillo de imidazol. La introducción del sustituyente remanente

5 puede lograrse entonces con un metal de transición de acoplamiento cruzado catalizado del imidazol metalado con un sistema aromático bicíclico fusionado protegido adecuadamente y sustituido con éster sulfonato o halógeno, en donde PG es =O ó un grupo protector según se define para el Esquema 1 anterior. Dichos procedimientos de acoplamiento de metal de transición son

10 bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en D. W. Knight en *Comprehensive Organic Synthesis*, volumen 4, página 481, editores B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Posteriormente, el grupo R² puede convertirse en otro grupo R², utilizando procedimientos convenciones de interconversión de grupos funcionales, el grupo PG' puede

15 eliminarse y el grupo PG puede convertirse en un grupo oximino (=N-OH). También se advertirá que el procedimiento de acoplamiento cruzado puede invertirse, de tal modo que un imidazol halogenado se acople con un sistema aromático bicíclico fusionado metalado protegido adecuadamente.

ESQUEMA 2

15 Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^6 es C_{1-16} alquilo pueden producirse por alquilación de un compuesto de la fórmula (II), después de la eliminación del grupo de protección PG' , con un procedimiento análogo a aquel descrito por Liverton *et al* (J. Med. Chem., 1999, 42, 2180). Los isómeros resultantes pueden separarse con técnicas cromatográficas.

20 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo los grupos hidroxilo, carboxi y amino, pueden estar protegidos. Una discusión completa de las formas en las que pueden protegerse los distintos grupos funcionales

lábiles y los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona por ejemplo en *Protective Groups in Organic Chemistry*, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, (Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª. edición, 1991).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por separado o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1,000 compuestos, y de preferencia de 10 a 100 compuestos de la fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse con un acercamiento combinado de "combinación y reparto" "(split and mix)" o con síntesis paralela múltiple utilizando ya sea química de fase de solución o de fase sólida, con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Por lo tanto, de conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden prepararse convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido adecuado.

Por lo tanto, varios de los intermediarios utilizados en la producción de los compuestos de la fórmula (I) son novedosos de conformidad con un aspecto adicional de la invención en tanto se provee un compuesto de la fórmula (II), (III) ó (IV), en donde PG representa =O ó un

grupo protector y PG' representa un grupo protector. Los grupos protectores adecuados incluyen aquellos descritos con anterioridad.

Como se indica anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) y sus derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico, son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en donde están implicadas las cinasas Raf, en particular la B-cinasa Raf.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) o derivados de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico como un inhibidor de la B-cinasa Raf.

Como se indica anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) y sus derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico, son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos relacionados con la degeneración neuronal resultado de eventos isquémicos, así como la neurodegeneración crónica, dolor, migraña e hipertrofia cardíaca.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de un padecimiento neurotraumático, en un mamífero que lo requiera, el cual comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado del mismo

aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier enfermedad humana, o de otro mamífero, que se exacerbe o provoque por un evento neurotraumático.

- 5 Las enfermedades/eventos neurotraumáticos según se definen en la presente incluyen traumatismos de la cabeza tanto abiertos como penetrantes, tales como aquellos causados por cirugía, o una lesión traumática cerrada de la cabeza, como aquella provocada por una lesión en la región de la cabeza. Esta definición incluye también la embolia isquémica,
10 particularmente en el área del cerebro, los ataques isquémicos transitorios después de "by-pass" coronario y el decaimiento cognitivo posterior a otros estados isquémicos transitorios.

- La embolia isquémica puede definirse como un trastorno neurológico focal resultado de un suministro insuficiente de sangre a un área
15 cerebral particular, generalmente como consecuencia de un émbolo, trombo o cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. Han estado apareciendo los papeles que desempeñan los roles de los estímulos del estrés (como la anoxia), lesión redox, estimulación excitatoria neuronal excesiva y citoquinas inflamatorias en esta área y la presente invención provee un medio para el
20 tratamiento potencial de estas lesiones. Ha estado disponible relativamente poco tratamiento para una lesión aguda como las anteriores.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en el tratamiento o profilaxis de cánceres.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis del cáncer, en un mamífero que lo requiera, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de una neurodegeneración crónica, dolor, migraña e hipertrofia cardíaca, en un mamífero que lo requiera, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o de un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la neurodegeneración crónica, dolor, migraña e hipertrofia cardíaca.

Con el fin de utilizar estos compuestos de la fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de conformidad con la práctica farmacéutica estándar.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse convenientemente a través de cualquiera de las vías utilizadas convencionalmente para la administración de medicamentos, por ejemplo, parenteral, oral, tópica o por inhalación. Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas
10 combinándolos con vehículos farmacéuticos estándar de conformidad con los procedimientos convencionales. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse en dosificaciones convencionales junto con un compuesto activo terapéuticamente secundario conocido. Estos procedimientos pueden involucrar el mezclar, granular y comprimir o disolver
15 los ingredientes según resulte adecuado para la preparación deseada. Se notará que la forma y naturaleza del vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico se determinan por la cantidad de compuesto de la fórmula (I) con el que se combinará, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser
20 compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo(s) para su receptor.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, ya sea sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son la lactosa, terra alba,

sucrosa, talco, gelatina, ágar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, el vehículo o diluyentes pueden incluir material de retardo de tiempo bien conocido en la

5 técnica, tal como el mono-estearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Puede emplearse toda una amplia variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede hacerse en tabletas, colocarse en una cápsula de gelatina dura, en

10 forma de polvo o píldora o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero de preferencia será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación tendrá la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave, líquido inyectable estéril, como una ampolla o

15 suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de la fórmula (I) se administran de preferencia parenteralmente, es decir, por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, sublingual, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefiere la forma intravenosa de la administración parenteral.

20 Los compuestos pueden administrarse como un bolo alimenticio o infusión continua, por ejemplo durante 6 horas y hasta 3 días. Las formas de dosificación adecuadas para dicha administración pueden prepararse con técnicas convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse oralmente. Las formas de dosificación adecuada para dicha administración pueden prepararse con técnicas convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse
5 por inhalación, es decir, por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación adecuada para dicha administración, como las formulaciones en aerosol, pueden prepararse con técnicas convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse tópicamente, es decir, a través de administración no sistémica. Esto incluye la
10 aplicación de los inhibidores externamente a la epidermis o la cavidad bucal, así como verter dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de modo que el compuesto no entre de manera significativa al flujo sanguíneo.

Para todos los métodos utilizados descritos en la presente, el régimen de dosificación oral diaria será de preferencia de aproximadamente
15 0.1 a aproximadamente 200 mg/kg del peso corporal total, de preferencia de aproximadamente 0.2 a 30 mg/kg, de mayor preferencia de aproximadamente 0.5 a 15 mg/kg. El régimen de dosificación parenteral diario es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 200 mg/kg del peso corporal total, de preferencia de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 30 mg/kg, de
20 mayor preferencia aún de aproximadamente 0.5 a 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópico diario será de preferencia de 0.1 mg a 150 mg, administrado de una a cuatro, de preferencia de dos a tres veces al día. El régimen de dosificación de inhalación diaria será de preferencia de

aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Un experto en la técnica también reconocerá que la cantidad y espaciamiento óptimos de las dosificaciones individuales de los inhibidores estarán determinados por la naturaleza y grado del estado que se está tratando, la forma, vía y sitio de administración, así como por el paciente particular que se está tratando, y dichos niveles óptimos pueden determinarse con técnicas convencionales. Un experto en la técnica también notará que el desarrollo óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de los inhibidores dados por día para un número definido de días, puede determinarse por el experto en la técnica utilizando el desarrollo convencional de pruebas de determinación de tratamiento. En el caso de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, los números anteriores se calculan como el compuesto original de la fórmula (I).

No se indica/espera ningún efecto toxicológico cuando un compuesto de la fórmula (I) se administra dentro del rango de dosificación mencionado anteriormente.

Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitarse a ellas, a las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta especificación se incorporan en la presente por referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para incorporarse por referencia en la presente, como si se hubiera expuesto por completo.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención activos desde el punto de vista farmacológico.

Las abreviaturas utilizadas en la presente son las siguientes:

THF significa tetrahidrofurano.

DMF significa N, N-dimetilformamida

TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio

5 DMSO significa dimetilsulfóxido

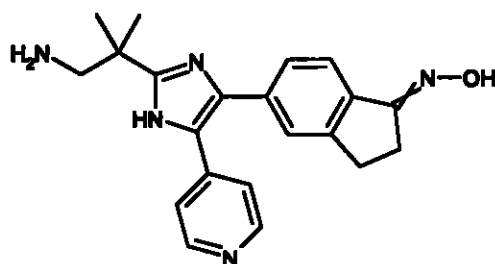
LDA significa diisopropil amida de litio

EJEMPLO 1

Oxima de 5-[2-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-(5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-

10

indan-1-ona



15

Paso 1: O-metil-oxima de 5-bromo-indan-1-ona

A una solución de 5-bromo-indanona (100 g, 0.474mol) en etanol (650 ml) bajo argón se le añadió hidrocloreuro de metoxilamina (198g, 2.38mol) y piridina (125 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vació en un solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y después se concentró *in vacuo*. El material crudo se recristalizó a partir del isopropanol para proveer el

20

compuesto base, (110g, 97%), como un sólido de color café; ^1H NMR (CDCl_3) 7.52 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J 1 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.3, 1 Hz), 3.97 (3H, s), 2.99 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.85 (2H, m).

5 Paso 2: 1-Metoxiimino-indan-5-carbaldehído

A una solución del producto del Paso 1 (112g, 0.46mol) en THF (1500 ml) a -60°C bajo argón se le añadió n-BuLi (325ml, 0.52mol) durante 1 hora. Después de agitar a -60°C durante 1 hora, se añadió una solución de DMF (39.7ml) en THF (50 ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó a -60°C durante 1 hora antes de permitir que se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se enfrió bruscamente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó entonces (Na_2SO_4), se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el compuesto base (57g, 65%) como un sólido amarillo; ^1H NMR (CDCl_3) 10.0 (1H, s), 7.83-7.73 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.10 (2H, m), 2.92 (2H, m).

Paso 3: 5-(1,2-Dihidroxi-2-piridin-4-il-etil)-indan-1-on-O-metil-oxima

20 A una solución de 4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina [T.F. Gallagher *et al. Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 49] (71.5g, 0.32mol) en THF (800 ml) a -50°C bajo argón se le añadió LDA (162ml, 2M en heptano/THF/etilbenceno, 0.324mol) durante 1 hora. La mezcla se agitó a -40

°C durante una hora adicional antes de que se añadiera una solución del producto del Paso 2 (55g, 0.29mol) en THF (600ml) durante 1 hora. Después se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche, antes de enfriarse bruscamente con la adición de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y después se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color café (125g).

El aceite se disolvió entonces en THF (1500 ml), se trató con TBAF (356ml, 0.356mol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó entonces y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó entonces (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto base (57g, 64%) como un sólido de color amarillo claro que se utilizó sin mayor purificación adicional. ^1H NMR (CDCl_3) 8.38 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.12-6.99 (4H, m), 4.88 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.93 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Paso 4: 1-(1-Metoxiimino-indan-5-il)-2-piridin-4-il-etan-1,2-diona

A una mezcla de DMSO (43ml, 0.56mol) y diclorometano (800ml) a -70°C bajo argón se le añadió cloruro de oxalilo (71.4g) y después una solución del producto del Paso 3 (55g, 0.185mol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (1000ml/60ml) durante 2 horas a -60°C . Después de agitar durante 2 horas a -60°C , se añadió trietilamina (154ml) gota a gota y se permitió entonces que la mezcla se calentara a temperatura ambiente

durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces con agua, la fase orgánica se separó, después se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir el compuesto base (51g, 94%) como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) 8.87 (2H, d), 7.89-7.77 (5H, m), 4.03 (3H, s),
5 3.09 (2H, m), 2.93 (2H, m).

Paso 5: Ester de tert-butilo de ácido carbámico {2-[4-1-metoxiimino-indan-5-il]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil}

Una mezcla del producto del Paso 4 (1.02g, 3.47mmol), éster de
10 tert-butilo de ácido carbámico (2,2-dimetil-3-oxo-propil) (0.84g, 4.16mmol) [Y. Guindon *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 9289] y acetato de amonio (1.34g, 17.4mmol) en MeOH (15ml) y *tert*-butil metil éter (30ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vació entonces en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó entonces
15 (MgSO_4), se concentró *in vacuo* y el material crudo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto base (0.450g, 27%) como un sólido incoloro; MS(AP+) m/e 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Paso 6: 5-[2-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona

Una mezcla del producto del Paso 5 (0.400g, 0.839mmol) y 5M HCl (2ml) en dioxano (4ml) se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después se

añadió acetona (10 gotas) y el calentamiento continuó durante una hora adicional antes de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se redujera *in vacuo*. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 2:18:80 de 0.88 de solución de amoníaco:

5 metanol: acetato de etilo para dar el compuesto base (0.18g, 62%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 348 [M+H]⁺.

Paso 7: Oxima de 5-[2-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona

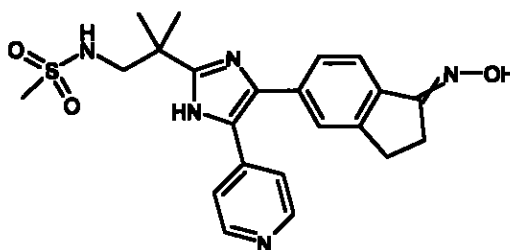
10 A una solución del producto del Paso 6 (0.12g, 0.350mmol) en etanol (5ml) a 80 °C se le añadió hidroxilamina acuosa (0.07g, 1.04mmol, 50% en agua). Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto base, (0.124g, 100%) como un sólido de color amarillo: MS(AP+) m/e 362 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 2

Metansulfonamida de N-{2-[5-(1-hidroxiimino-Indan-5-il)-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil}

20



Paso 1: N-{2-Metil-2-[5-(1-oxo-indan-5-il)-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-propil}-metansulfonamida

Una mezcla del producto del Ejemplo 1, Paso 6 (0.1g, 0.29mmol) y cloruro de metansulfonil (0.023ml, 0.3mmol) en diclorometano (3ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vació entonces en acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:9:90 de 0.88 de solución de amoníaco: metanol: diclorometano para dar el compuesto base (0.075g, 61%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 425 [M+H]⁺.

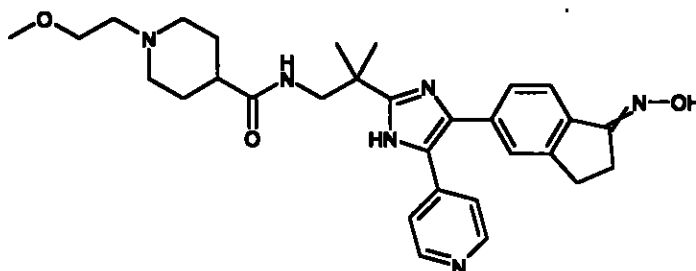
Paso 2: N-{2-[5-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil}-metansulfonamida

El compuesto base (0.06g, 90%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo1 Paso 7; MS(AP+) m/e 440 [M+H]⁺.

EJEMPLO 3

{2-[5-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil}-amida de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

5



10

Paso 1: {2-Metil-2-[5-(1-oxo-indan-5-il)-4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-propil}-amida de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

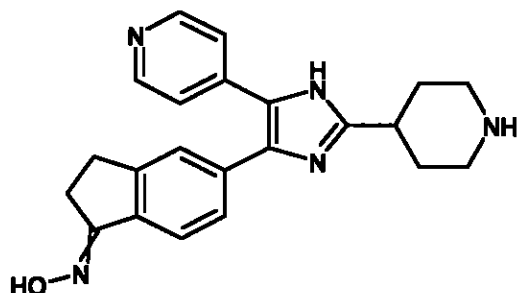
Una mezcla del producto del Ejemplo 1, Paso 6 (0.1g, 0.29 mmol), 1-hidroxibenzo-triazol (0.06g, 0.44mmol) y enlace de polímero 1,3.diciclohexilcarbodiimida (0.4g, 0.6mmol, 1.52mmol/g) en una mezcla 1:1 de diclorometano y DMF (4ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de hidrocloruro de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico [WO 97/25309] (0.098g, 0.44 mmol) en DMF (2ml) se añadió entonces y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces, se eliminó el solvente *in vacuo* y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:9:90 de 0.88 de solución de amoníaco: metanol: diclorometano para dar el compuesto base (0.12g, 80%) como un aceite de color amarillo; MS(AP+) m/e 516 [M+H]⁺.

Paso 2 {2 [5-(1 Hidroxímino-indan-5-il)-4 piridin-4-il 1H-imidazol-2-il] 2 metil propil} amida de 1 (2 metoxi etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

El compuesto base (0.07g 70%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 1. Paso 7 MS(AP+) m/e 531 [M+H]

EJEMPLO 4

Oxima de 5-(2 piperidin-4-il-5 piridin-4-il 1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona



Paso 1 Tert butil éster de 4 [4 (1 metoxímino-indan-5-il)-5-piridin-4-il 1H-imidazol-2-il] piperidin-1 ácido carboxílico

El compuesto base (0.765g 79%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 Paso 4 y tert butil éster de 4 formil piperidin-1 ácido carboxílico (S I Klein *et al* J Med Chem 1998 41 2492) según se describe en el Ejemplo 1 Paso 5 MS(AP+) m/e 488 [M+H]

Paso 2. 5-(2-Piperidin-4-il-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

El compuesto base (0.55g, 90%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 1 Paso 6; MS(AP+) m/e 359 [M+H]⁺.

Paso 3. Oxima de 5-(2-piperidin-4-il-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

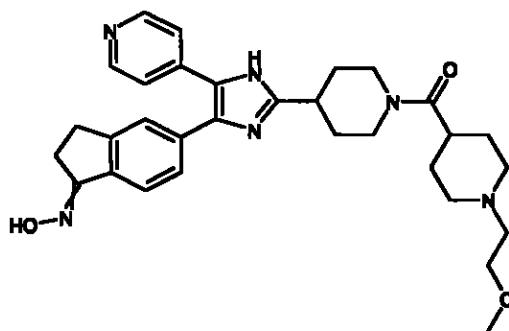
El compuesto base (0.35g, 90%) se preparó a partir del producto del Paso 2 según se describe en el Ejemplo 1 Paso 7 seguido por la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0.88 de solución de amoníaco: metanol: mezclas de diclorometano. MS(AP+) m/e 374 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 5

Oxima de 5-[2-(1-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-matanol}-piperidin-4-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona

20



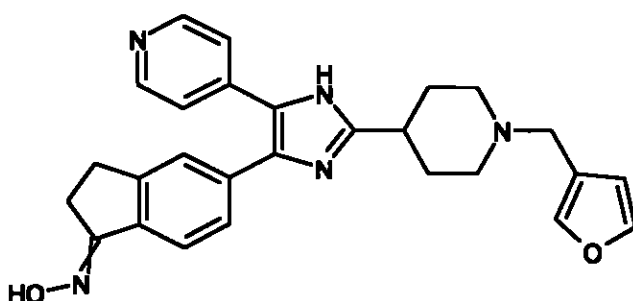
El compuesto base (0.028g, 28%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 4 e hidrocloreuro de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico [WO 97/25309] según se describe en el Ejemplo 3 Paso 1; MS(AP+) m/e 543 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 6

Oxima de 5-[2-(1-furan-3-il-metil-piperidin-4-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona

10



15

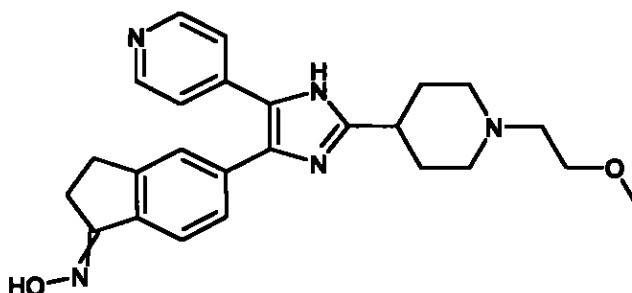
Una mezcla del producto del Ejemplo 4 (0.093g, 0.25 mmol), 3-furaldehído (0.024g, 0.25 mmol) y enlace de polímero de cianoborohidruro de trimetilamonio (0.125g, 0.5mmol, 4mmol/g) en metanol (3ml) conteniendo ácido acético (0.1ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vació a la parte superior de una columna SCX
 20 eluyendo con 0.880 de solución de amoníaco: mezclas de metanol (0-10%), entonces el producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:9:90 de 0.880 de solución de

amoníaco: etanol: diclorometano para dar el compuesto base (0.070g, 62%) como un sólido; MS(AP+) m/e 454 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

5 Oxíma de 5-{2-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

10



Paso 1. 1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-carbaldehído

A una solución de etil éster de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido
 15 carboxílico [WO97/25309] (2.0g, 9.3mmol) en tolueno (40 ml) a -78 °C, se le
 añadió hidruro de diisobutilaluminio (10.2ml, 1M de solución de
 tetrahidrofurano, 10.2 mmol) durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla de
 reacción se enfrió bruscamente con metanol (5ml) y solución saturada de
 acetato de amonio (5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 20 1 hora y después se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto base
 como un aceite de color amarillo (1.1g, 69%); MS(AP+) m/e 172 [M+H]⁺.

Paso 2. O-Metil-oxima de 5-{2-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

El compuesto base (0.27g, 32%) se preparó a partir del producto del Paso 1 y el producto del Ejemplo 1 Paso 4 según se describe en el
5 Ejemplo 1 Paso 5; MS(AP+) m/e 446 [M+H]⁺.

Paso 3. 5-{2-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-il]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

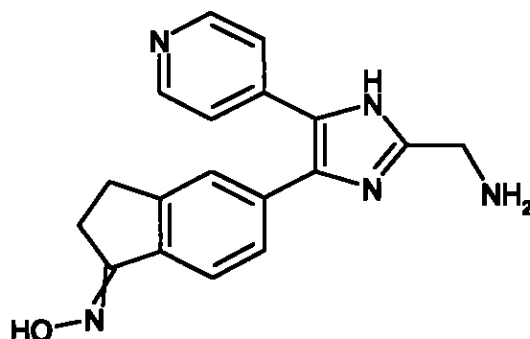
El compuesto base (0.193g, 93%) se preparó a partir del
10 producto del Paso 2 según se describe en el Ejemplo 1 Paso 6; MS(AP+) m/e 417 [M+H]⁺.

Paso 4. Oxima de 5-{2-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

15 El compuesto base (0.105g, 68%) se preparó a partir del producto del Paso 3 según se describe en el Ejemplo 4 Paso 3; MS(AP+) m/e 432 [M+H]⁺.

EJEMPL 8**Oxíma de 5-(2-aminometil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona**

5



10

Paso 1. *Tert*-butil éster de [4-(1-metoxiimino-indan-5-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il-metil]-ácido carbámico

El compuesto base (1.04g, 70%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 Paso 4 y *tert*-butil éster de (2-oxo-etil)-ácido carbámico según se describe en el Ejemplo 1 Paso 5; MS(AP+) m/e 434 [M+H]⁺.

15

Paso 2. 5-(2-Aminometil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

El compuesto base (0.21g, 30%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 1 Paso 6; MS(AP+) m/e 305 [M+H]⁺.

20

Paso 3. Oxíma de 5-(2-aminometil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

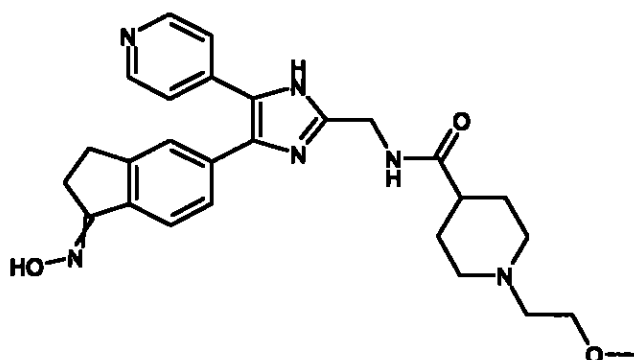
El compuesto base (0.064g, 80%) se preparó a partir del producto del Paso 2 según se describe en el Ejemplo 4 Paso 3; MS(AP+) m/e 320 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 9

[4-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-ilmetil]-amida de 1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

10



15

Paso 1. [4-(1-Oxo-indan-5-il)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-il-metil]-amida de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

El compuesto base (0.095g, 67%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 8 Paso 2 e hidrocloreto de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico [WO 97/25309] según se describe en el Ejemplo 3 Paso 1;

20 MS(AP+) m/e 474 [M+H]⁺.

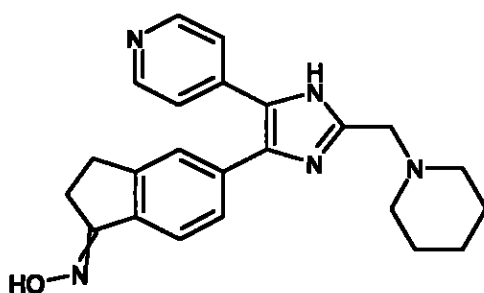
Paso 2. [4-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-ilmetil]amida de 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ácido carboxílico

El compuesto base (0.041g, 42%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 4 Paso 3; MS(AP+) m/e 531 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 10**Oxima de 5-(2-piperidin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona**

10

**Paso 1. O-metil oxima de 5-[2-(1,1-dimetoxi-metil)-5-piridin-4-il-****1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona**

15

El compuesto base (1.05g, 79%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 1 Paso 4 y dimetoxi-acetaldehído (45% de solución en *tert*-butil metil éter) según se describe en el Ejemplo 1 Paso 5; MS(AP+) m/e 379 [M+H]⁺.

20

Paso 2. 4-(1-Oxo-indan-5-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-carbaldehído

El compuesto base (0.92g, 90%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 1 Paso 6; MS(AP+) m/e 303 [M+H]⁺.

5 Paso 3. 5-(2-Piperidin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

El compuesto base (0.11g, 44%) se preparó a partir del producto del Paso 2 y piperidina según se describe en el Ejemplo 6; MS(AP+) m/e 373 [M+H]⁺.

10

Paso 4. Oxima de 5-(2-piperidin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

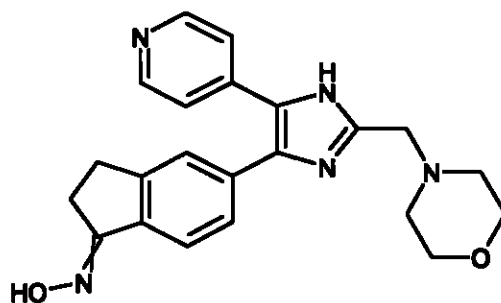
El compuesto base (0.55g, 53%) se preparó a partir del producto del Paso 3 según se describe en el Ejemplo 4 Paso 3; MS(AP+) m/e 387 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 11

Oxima de 5-(2-morfolin-4-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

20



El compuesto base (0.034g, 13%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 10 Paso 2 y morfolina de conformidad con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 Pasos 3 y 4; MS(AP+) m/e 390 [M+H]⁺.

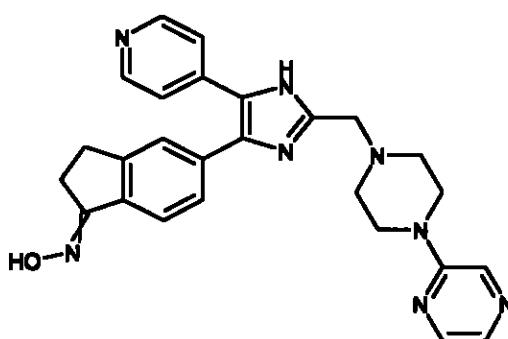
EJEMPLO 12

Oxima de 5-(5-piridin-4-il-2-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazin-4-ilmetil)-1H-

10

imidazol-4-il]-indan-1-ona

15



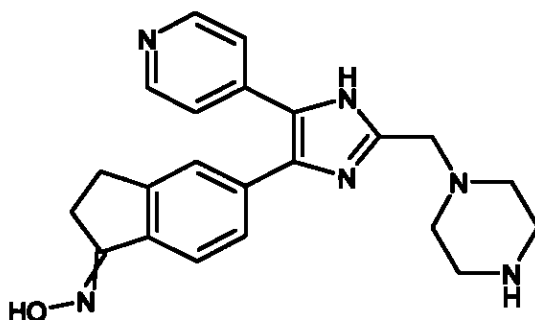
El compuesto base (0.038g, 17%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 10 Paso 2 y 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil de conformidad con los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 Pasos 3 y 4; MS(AP+) m/e 467 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 13

xima de 5-(2-piperazin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

5



10

Paso 1. Tert-butil éster de 4-[4-(1-oxo-indan-5-il)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-metil]piperazin-1-ácido carboxílico

El compuesto base (0.35g, 74%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 10 Paso 2 y *tert*-butil éster de piperazin-1-ácido carboxílico según se describe en el Ejemplo 6; MS(AP+) m/e 474 [M+H]⁺.

Paso 2. 5-(2-Piperazin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona.

Una solución del producto del Paso 1 (0.350g, 0.74mmol) en diclorometano (10ml) y ácido trifluoroacético (5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se co-evaporó con diclorometano. El residuo se disolvió en agua (10ml) y la solución se neutralizó con solución de carbonato de sodio. El solvente se evaporó *in*

vacuo y el sólido resultante se seco en pentóxido de fósforo para dar el compuesto base que se utilizó en el siguiente paso; MS(AP+) m/e 374 [M+H]⁺.

Paso 3. Oxima de 5-(2-piperazin-1-ilmetil-5-piridin-4-il-1H-

imidazol-4-il]-indan-1-ona

El compuesto base (0.105g, 37%) se preparó a partir del producto del Paso 2 según se describe en el Ejemplo 4 Paso 3; MS(AP+) m/e 389 [M+H]⁺.

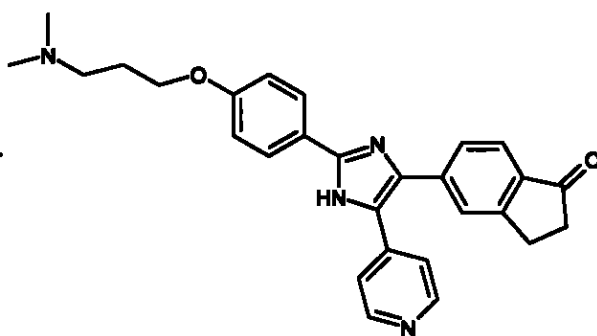
10

EJEMPLO 14

5-{2-[4-(3-Dimetilamino-propiloxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-

Indan-1-ona

15



Paso 1: O-metil oxima de 5-bromo-indan-1-ona

20

A una solución de 5-bromo-indanona (100g, 0.474mol) en etanol (650ml) bajo argón se le añadió hidrocloreuro de metoxilamina (198g, 2.38 mol) y piridina (125ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vació en una solución acuosa saturada de

hidrógeno carbonato de sodio. Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y después se concentró *in vacuo*. El material crudo se recristalizó a partir de isopropanol para proveer el compuesto base, (110g, 97%), como un sólido de color café; ^1H NMR (CDCl_3)

5 7.52 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J 1 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.3, 1 Hz), 3.97 (3H, s), 2.99 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.85 (2H, m).

Paso 2: 1-Metoxiimino-indan-5-carbaldehído

A una solución del producto del Paso 1 (112g, 0.46mol) en THF

10 (1500ml) a -60°C bajo argón se le añadió n-BuLi (325ml, 0.52mol) durante 1 hora. Después de agitar a -60°C durante 1 hora, se añadió una solución de DMF (39.7 ml) en THF (50ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó a -60°C durante 1 hora antes de que se le permitiera calentarse a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se enfrió bruscamente

15 con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó entonces (sulfato de sodio), se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el compuesto base (57g, 65%) como un sólido de color amarillo; ^1H NMR (CDCl_3) 10.0 (1H, s), 7.83-7.73 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.10

20 (2H, m), 2.92 (2H, m).

Paso 3: 5-(1,2-Dihidroxi-2-piridin-4-il-etil)-indan-1-ona-O-metil-oxima

A una solución de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina [T.F. Gallagher *et al*; *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 49] (71.5g, 0.32mol) en THF (800ml) a -50°C bajo argón se le añadió LDA (162ml, 2M en heptano/THF/etilbenceno, 0.324mol) durante 1 hora. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora adicional antes de que se añadiera una solución del producto del Paso 2 (55g, 0.29mol) en THF (600ml) durante 1 hora. La reacción se calentó entonces a temperatura ambiente durante la noche antes de enfriarse bruscamente con la adición de solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y después se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color café (125g).

El aceite se disolvió entonces en THF (1500 ml), tratado con TBAF (356ml, 0.356mol), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó entonces y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. Después se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se concentró para dar el compuesto base (57g, 64%), como un sólido de color amarillo claro que se utilizó sin ninguna purificación adicional. ^1H NMR (CDCl_3) 8.38 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.12-6.99 (4H, m), 4.88 (1H, m), 4.66 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.93 (2H, m), 2.85 (2H, m).

20

Paso 4: 1-(1-Metoxilimino-indan-5-il)-2-piridin-4-il-etan-1,2-diona

A una mezcla de DMSO (43ml, 0.56mol) y diclorometano (800ml) a -70°C bajo argón se le añadió cloruro de oxalilo (43.2g) y después una

solución del producto del Paso 3 (55g, 0.185mol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (1000ml/60ml) durante 2 horas a -60°C . Después de agitar durante 2 horas a -60°C , se añadió trietilamina (154ml) gota a gota y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces bruscamente con agua, la fase orgánica se separó y después se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para producir el compuesto base (51g, 94%) como un sólido de color amarillo; ^1H NMR (CDCl_3) 8.87 (2H, d), 7.89-7.77 (5H, m), 4.03 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.93 (2H, m).

10

Paso 5: O-Metil-oxima de 5-{2-[4-(3-dimetilamino-propiloxi)-fenil]-5-fenil-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

Una mezcla del producto del Paso 4 (0.3g, 1.02mmol), 4-(3-dimetilamino-propiloxi)-benzaldehído (0.27ml, 1.33mmol) y acetato de amonio (0.785g, 10.2mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vació en una solución de 0.880 de amoniaco/hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó entonces (sulfato de magnesio), se concentró *in vacuo* y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:9:90 de 0.88 de solución de amoniaco: metanol: acetato de etilo para dar el compuesto base (0.08g, 16%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Paso 6: 5-{2-[4-(3-Dimetilamino-propiloxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

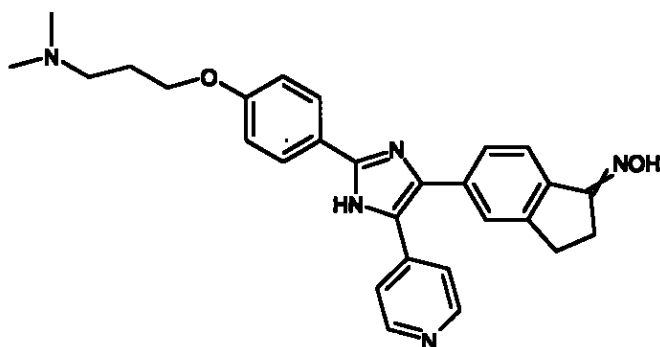
Una mezcla del producto del Paso 5 (0.07g, 0.146mmol) y 5M HCl (4ml) en dioxano (3ml) se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después se
5 añadió acetona (3ml) y el calentamiento continuó durante 1.5 horas adicionales antes de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se neutralizara con 1M de solución de hidróxido de sodio y se extrajera con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó entonces con agua, se secó (sulfato de magnesio), se concentró *in vacuo* y el material crudo se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 2:18:80 de 0.88 de solución de amoníaco: metanol: acetato de etilo para dar el compuesto base (0.035g, 53%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 453 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 15

Oxima de 5-{2-[4-(3-dimetilamino-propiloxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

20



Paso 1: Oxima de 5-{2-[4-(3-dimetilamino-propiloxy)-fenil]5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

A una solución del producto del Ejemplo 14, Paso 6 (0.07g, 0.155mmol) en etanol (3ml) a 80 °C se le añadió hidroxilamina acuosa (1.5ml, 50% en agua). Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto base, (0.072g, 100%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 468 [M+H]⁺.

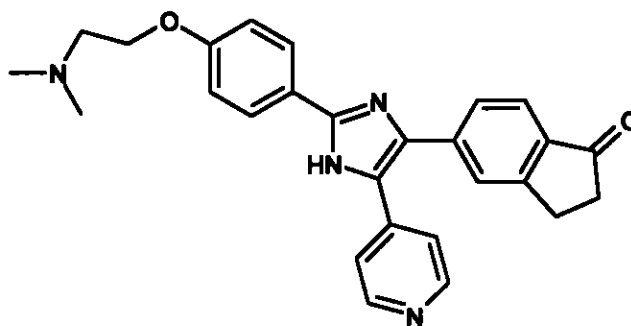
10

EJEMPLO 16

5-{2-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-1-

Indanona

15



20

Paso 1: 5-{2-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona-O-metil-oxima

El compuesto base (0.19g, 30%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 14 Paso 4 y 4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzaldehído [WO 99/19293] según se describe en el Ejemplo 14 Paso 5; MS(AP+) m/e 468 [M+H]⁺.

5 Paso 2: 5-{2-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-1-indanona

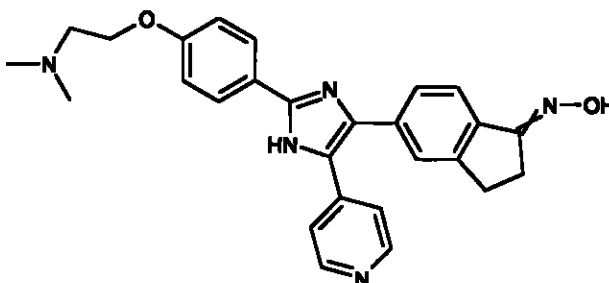
El compuesto base (0.313g, 56%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 14 Paso 6; MS(AP+) m/e 439 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 17

Oxima de 5-{2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-1-indan-1-ona

15



20

Paso 1. Oxima de 5-{2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-1-indan-1-ona

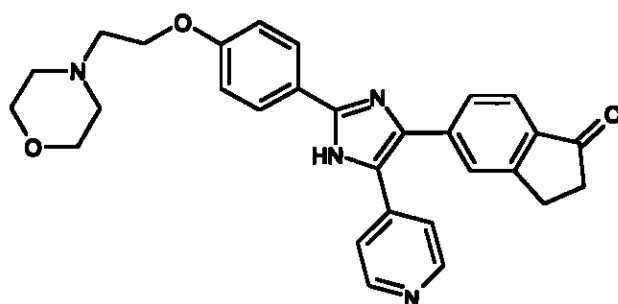
El compuesto base (0.321g, 100%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 16 Paso 2 según se describe en el Ejemplo 15 Paso 1; MS(AP+) m/e 454 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 18

5-{2-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

10



Paso 1: 5-{2-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-

imidazol-4-il}-indan-1-ona-O-metil-oxima

El compuesto base (0.15g, 20%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 14 Paso 4 y 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído [WO 96/28448] según se describe en el Ejemplo 14 Paso 5; MS(AP+) m/e 510 [M+H]⁺.

20

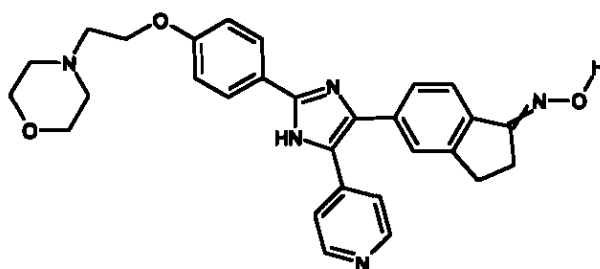
Paso 2: 5{2-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona

El compuesto base (0.048g, 36%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 14 Paso 6; MS(AP+) m/e 481 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 19**Oxima de 5-{2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona**

10

**Paso 1: Oxima de 5-{2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-5-piridin-4-****il-1H-imidazol-4-il}-indan-1-ona**

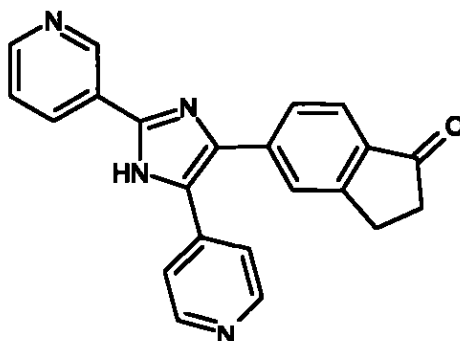
15

El compuesto base (0.048g, 97%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 18 Paso 2 según se describe en el Ejemplo 15 Paso 1; MS(AP+) m/e 496 [M+H]⁺.

20

EJEMPL 20**5-(5-Piridin-4-il-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona**

5



10

ona-O-metil-oxima

El compuesto base (0.11g, 28%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 14 Paso 4 y piridina-3-carbaldehído según se describe en el Ejemplo 14 Paso 5; MS(AP+) m/e 382 [M+H]⁺.

15

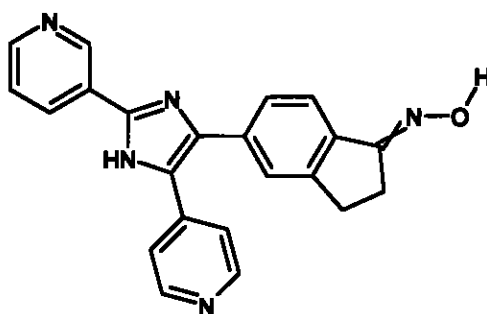
Paso 2: 5-(5-Piridin-4-il-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

El compuesto base (0.025g, 25%) se preparó a partir del producto del Paso 1 según se describe en el Ejemplo 14 Paso 6; MS(AP+) m/e 353 [M+H]⁺.

20

EJEMPL 21**Oxima de 5-(5-piridin-4-il-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona**

5



10

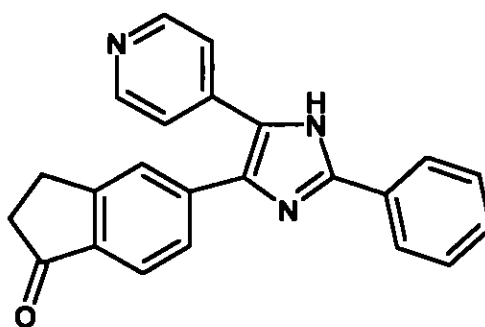
Paso 1: Oxima de 5-(5-piridin-4-il-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

El compuesto base (0.075g, 76%) se preparó a partir del producto del Ejemplo 20 Paso 2 según se describe en el Ejemplo 15 Paso 1; MS(AP+) m/e 368 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 22**5-(2-Fenil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona**

20



Paso 1: 4-[2-Fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-piridina

4-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-piridina [N.J. Liverton *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2180] (17.8g, 80.5mmol) se disolvió en DMF (150ml) y se enfrió a 0 °C. Después la solución se trató con hidruro de sodio (3.54g, dispersión del 60%, 88.6mmol) y se agitó durante 25 minutos manteniendo la temperatura de 0 °C.

Entonces se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (14.77g, 88.6mmol) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vació entonces a una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo varias veces con dietil éter. Los extractos de éter combinados se secaron entonces (sulfato de sodio), se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo claro (16.8g, 59%); MS(AP+) m/e 353 [M+H]⁺.

Paso 2: 4-[5-Bromo-2-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]piridina

A una solución del producto del Paso 1 (15g, 42.6mmol) en diclorometano (300ml) a temperatura ambiente se le añadió bromina (6.81g, 2.38ml, 46.5mmol) seguido por una solución saturada de carbonato de sodio

(150 ml). La mezcla se agitó durante 40 minutos antes de separarse y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó entonces (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto base (18.1g, 99%) como un aceite viscoso de color café que se
5 utilizó sin ninguna purificación adicional; MS(AP+) m/e 431/433 [M+H]⁺.

Paso 3: 4-[2-Fenil-5-tributilestananil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]piridina.

A una solución del producto del Paso 2 (13.4g, 31.2mmol) en
10 THF (200ml) a -78 °C se le añadió gota a gota ^tBuLi (22ml, 1.7M, 38mmol). Después de 25 minutos, se añadió cloruro de tributiltino (12.37g, 10.3ml, 38mmol) gota a gota y después se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vació entonces en una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se lavó varias veces con
15 dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 0.5:4.5:45:50 de 0.88 de solución de amoníaco: metanol:hexano: dietil éter para dar el compuesto base
(18.5g, 93%) como aceite viscoso de color café; MS(AP+) m/e 641/643/644
20 [M+H]⁺.

Paso 4: 5-[2-Fenil-5-piridin-4-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-indan-1-ona

Acetato de paladio (0.025g, 0.11mmol) y trifenilfosfina (0.06g, 0.22mmol) se suspendieron en tolueno (1ml). Se añadió entonces 5-bromoindanona (240mg, 1.1mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 minutos. Después se trató la solución con una solución del producto del Paso 3 (0.6g, 0.94mmol) en tolueno (1ml) y se agitó durante 18 horas a 100 °C. Después de enfriarse, el solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto base (0.25g, 55%) como un sólido de color amarillo; MS(AP+) m/e 482 [M+H]⁺.

10

Paso 5: 5-(2-Fenil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

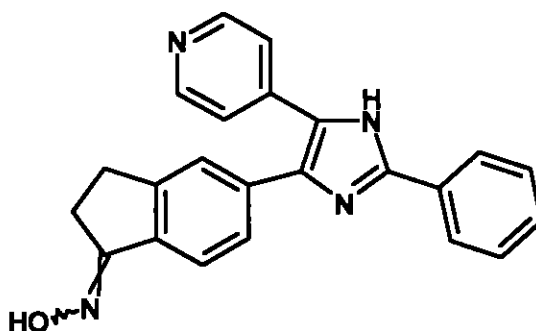
El producto del Paso 4 (0.32g, 0.66mmol) se disolvió en etanol (4ml), se añadieron 5M de solución acuosa de ácido clorhídrico (3ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Al enfriarse, el solvente se eliminó *in vacuo* para producir el compuesto base como un sólido de color amarillo (0.27g, 96%) MS(AP+) m/e 352 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 23

Oxima de 5-(2-fenil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-1-ona

20



Paso 1: Oxima de 5-(2-fenil-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-indan-

5 1-ona

Una solución del producto del Ejemplo 22 Paso 5 (0.06g, 0.17mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0.035g, 0.5mmol) en 40% de hidróxido de sodio acuoso (2ml) y etanol (3ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Al enfriarse, la mezcla se neutralizó con 2M de ácido clorhídrico
10 acuoso y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:9:90 de 0.88 de solución de amoníaco: metanol: diclorometano para dar el compuesto base (0.05g, 80%) como un sólido de color amarillo;
15 MS(AP+) m/e 367 [M+H]⁺.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

La actividad de los compuestos de la fórmula (I) como
20 inhibidores B-Raf puede determinarse con las siguientes pruebas *in vitro*:

Prueba de anisotropía de fluorescencia de enlace de cinasa

Se incuban juntos la enzima cinasa, el ligando fluorescente y una concentración variable de compuesto de prueba, para alcanzar el equilibrio

termodinámico bajo condiciones tales que, en ausencia del compuesto de prueba, el ligando fluorescente se ligue significativamente (>50%) a la enzima y, en presencia de una concentración suficiente (>10x K_i) de un inhibidor potente, la anisotropía del ligando fluorescente no ligado sea mensurablemente distinta del valor de enlace.

La concentración de la enzima cinasa debe ser de preferencia 1 x K_f . La concentración del ligando fluorescente requerida dependerá de los instrumentos utilizados, así como de las propiedades fisicoquímicas y de fluorescencia. La concentración utilizada debe ser menor que la concentración de la enzima cinasa y, de preferencia, menor a la mitad de la concentración de la enzima cinasa. Un protocolo típico es:

Todos los componentes disueltos en Sustancia Amortiguadora de la composición 50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM CHAPS, 10 mM $MgCl_2$.

Concentración de la enzima B-Raf: 1 nM

Concentración del ligando fluorescente: 0.5 nM

Concentración del compuesto de prueba: 0.1 nM – 100 μ M

Componentes incubados en volumen final 10 μ l en LJL HE 384 tipo B placa de microtitulación negra hasta alcanzar el equilibrio (Más de 3 h, hasta 30 h)

Lectura de anisotropía de fluorescencia en LJL Acquest.

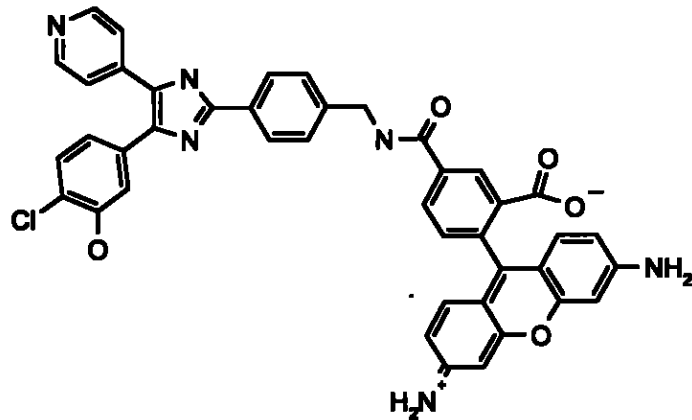
Definiciones:

K_i = constante de disociación para el enlace del inhibidor

K_f = constante de disociación para el enlace del ligando fluorescente

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:

5



10

que se deriva de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde rodamina.

15

Prueba de cinasa Raf

La actividad de la proteína recombinante B-Raf humana se evaluó *in vitro* con la prueba de incorporación de fosfato radiomarcado a la cinasa recombinante MAP (MEK), un sustrato fisiológico conocido de la B-Raf. Se obtuvo la proteína recombinante B-Raf humana catalíticamente activa por purificación a partir de células de insecto sf9 infectadas con un vector de expresión de baculovirus recombinante B-Raf humano. Para asegurar que toda la fosforilación del sustrato fuera resultado de la actividad de B-Raf, se utilizó una forma catalíticamente inactiva de MEK. Esta proteína se purificó a

20

partir de MEK inactivo mutante de expresión de células bacteriales como una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST-kdMEK).

Método

5 Las condiciones estándar de prueba de la actividad catalítica de B-Raf utilizaron 3 ug de GST-kdMEK, 10 uM ATP y 2uCi ³³P-ATP, 50 mM de MOPS, 0.1mM de EDTA, 0.1M de sucrosa, 10mN de MgCl₂ más 0.1% de dimetilsulfóxido (conteniendo compuesto en caso de ser adecuado) en un volumen total de reacción de 30 ul. Las reacciones se incubaron a 25 °C
10 durante 90 minutos y las reacciones finalizaron con la adición de EDTA a una concentración final de 50 uM. 10 ul de reacción se colocaron en papel de fosfocelulosa P30 y se secaron al aire. Después de cuatro lavadas en hielo, 10% de ácido tricloroacético, 0.5% de ácido fosfórico, los papeles se secaron al aire antes de la adición del centelleo líquido y la medición de la
15 radioactividad en un contador de centelleo.

Resultados

Se encontró que los compuestos de los ejemplos eran eficaces para inhibir la fosforilación mediada por B-Raf del sustrato GST-kdMEK,
20 teniendo IC₅₀'s de <3 µM.

La actividad de los compuestos como inhibidores de Raf también puede determinarse con las pruebas descritas en WO 99/10325; McDonald, O.B., Chen, W.J., Ellis, B., Hoffman, C., Overton, L., Rink, M, Smith, A.,

Marshall, C.J. y Wood, E.R. (1999), A scintillation proximity assay for the Raf/MEK/ERK kinase cascade: High throughput screening and identification of selective enzyme inhibitors, Anal. Biochem. 268: 318-329 and AACR meeting Nueva Orleans 1998 Poster 3793.

- 5 Las propiedades neuroprotectoras de los inhibidores Raf pueden determinarse con la siguiente prueba *in vitro*:

Propiedades neuroprotectoras de los inhibidores B-Raf en cultivos de explante del hipocampo de rata

- 10 Los cultivos organotípicos proveen un grado intermedio entre los cultivos de células neuronales disociados y los modelos *in vivo* de privación de oxígeno y glucosa (OGD, por sus siglas en inglés). La mayoría de las interacciones glialneuronales y circuitos neuronales se mantienen en explantes de cultivo del hipocampo, de modo que se facilite la investigación de
- 15 los patrones de muerte entre distintos tipos de células en un modelo que se asemeja a la situación *in vivo*. Estos cultivos permiten el estudio de la muerte y daño celular retardado 24 horas o más después de un traumatismo y permiten evaluar las consecuencias de las alteraciones a largo plazo en las condiciones de cultivo. Una serie de laboratorios han reportado daño neuronal
- 20 retardado en respuesta a OGD en cultivos organotípicos del hipocampo (Vornov *et al.*, *Stroke*, 1994, 25, 57-465; Newell *et al.*, *Brain Res.*, 1995, 676, 38-44). Se ha mostrado que varias clases de compuestos protegen en este modelo, incluyendo los antagonistas EAA (Strasser *et al.*, *Brain Res.*, 1995,

687, 167-174), bloqueadores de canal de Na (Tasker *et al.*, *J. Neurosci.*, 1992, 12, 98-4308) y bloqueadores de canal de Ca (Pringle *et al.*, *Stroke*, 1996, 7, 2124-2130). Hasta la fecha, se sabe relativamente poco de los papeles que desempeñan las vías de señalamiento intracelulares mediadas por la cinasa

5 en la muerte de las células neuronales en este modelo.

Método

Los cultivos de explante organotípicos del hipocampo se prepararon utilizando el método de Stoppini *et al.*, *J. Neurosci. Methods*, 1995,

10 37, 173-182. Brevemente, secciones de 400 micras preparadas de los hipocampos de ratas Sprague Dawley de 7-8 días de nacidas, se cultivaron en membranas semi-porosas durante 9-12 días. Después de inducir OGD por incubación en suero y medio libre de glucosa en una cámara anaeróbica durante 45 minutos. Después los cultivos se regresan al aire/incubador de

15 CO₂ durante 23 horas antes del análisis. Se utiliza yoduro de propidio (PI, por sus siglas en inglés) como un indicador de la muerte celular. El PI no es tóxico para las neuronas y se ha utilizado en muchos estudios para determinar la viabilidad celular. En las neuronas dañadas, el PI entra y se enlaza con los ácidos nucleicos. El PI enlazado muestra una emisión incrementada a 635 nm

20 cuando se excita a 540 nm. Se toma una imagen de fluorescencia de PI y una imagen de luz blanca y se analiza la proporción de muerte celular. El área de la región CA1 se define a partir de la imagen de luz blanca y se superpone a la imagen de PI. La señal de PI atraviesa el umbral y el área de daño PI se

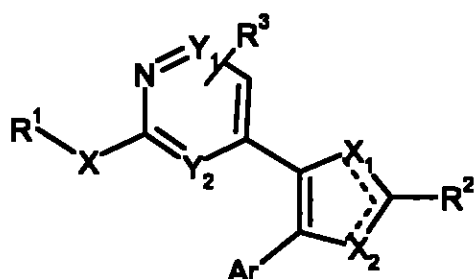
expresa como un porcentaje del área CA1. La correlación entre la fluorescencia de PI y la muerte celular confirmada histológicamente se ha validado previamente con tefido con Nissl utilizando cresil violeta rápido (Newell *et al.*, *J. Neurosci.*, 1995, 15, 7702-771).

- 5 A lo largo de la especificación y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera que sea de otro modo, se entenderá que la palabra "comprende" y sus variaciones como "comprenden" y "comprendiendo", se refieren a la inclusión de un número o paso o grupo de números establecidos, pero no a la exclusión de cualquier otro número o paso
- 10 o grupo de números o pasos.

- La solicitud de la que esta descripción y reivindicaciones forman parte puede utilizarse como prioritaria con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden abordar cualquier característica o combinación de características descritas en la
- 15 presente. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de uso, composición o procedimiento y pueden incluir las siguientes reivindicaciones a manera de ejemplo y de forma no limitativa.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

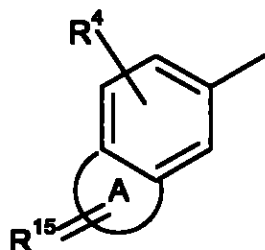
5 1.- Un compuesto de la fórmula (I):



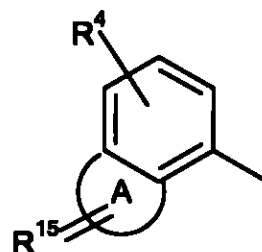
10

en donde: X es O, CH₂, CO, S o NH, o la porción X-R¹ es hidrógeno; Y₁ y Y₂ son independientemente N o CH; R¹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, heterociclilo, heterociclilC₁₋₆alquil, heteroarilo o
 15 heteroarilC₁₋₆alquilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente; además, cuando X es CH₂, entonces R¹ puede ser hidroxilo o C₁₋₆alcoxi que pueden sustituirse opcionalmente; R² es H, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente; Ar es un grupo de la fórmula a) o
 20 b):

5



(a)



(b)

en donde A representa un anillo fusionado de 5 a 7 miembros que contiene
 opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de entre O, S y NR⁵, en
 donde R⁵ es hidrógeno o C₁₋₈alquilo, cuyo anillo se sustituye opcionalmente
 10 por hasta 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₈alquilo, hidroxilo, C₁₋₈
 alcoxilo o ceto; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno,
 halógeno, C₁₋₈alquilo, arilo, arilC₁₋₈alquilo, C₁₋₈alcoxilo, C₁₋₈alcoxiloC₁₋₈alquilo,
 haloC₁₋₈alquilo, arilC₁₋₈alcoxilo, hidroxilo, nitrilo, ciano, azido, amino, mono- y di-N-
 C₁₋₈alquilamino, acilamino, arilcarbonilamino, aciloxilo, carboxilo, sales carboxi,
 15 ésteres carboxi, carbamoilo, mono y di-N-C₁₋₈alquilcarbamoilo, C₁₋₈
 alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, ureido, guanidino, C₁₋₈alquilguanidino,
 amidino, C₁₋₈alquilamidino, sulfonilamino, aminosulfonilo, C₁₋₈alquiltio, C₁₋₈
 alquilsulfonilo o C₁₋₈alquilsulfonilo; R¹⁵ es O ó N-OH; uno de X₁ y X₂ es N y el
 otro es NR⁶, en donde R⁶ es hidrógeno o C₁₋₈alquilo; o una sal de los mismos
 20 aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado además porque X es NH o X-R¹ es hidrógeno.

3.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado además porque R^{15} es N-OH.

4.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque R^2 es i) –

5 $CR^7R^8-CH_2-Z$, $-CH_2-Z$ y heterociclilo, en donde R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente, ó R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono con el que se unen conforman un anillo C_{3-7} cicloalquilo o C_{5-7} cicloalquenilo sustituido opcionalmente; y Z es NR^9R^{10} , $NR^9C(Q)NR^9N^{10}$, NR^9COOR^{10} , $NR^9O_2R^{10}$, $NR^9C(Q)R^{10}$ o heterociclilo, en

10 donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterociclilo, heterociclil C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, heteroarilo y heteroaril C_{1-6} alquilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente o formar conjuntamente un grupo heterocíclico, cuando está presente como NR^9R^{10} ; Q es O o S, de preferencia O; y cuando

15 R^2 o Z es heterocíclico, por ejemplo piperidilo, piperazina o morfolina, el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente; o

(ii) furanilo, pirimidilo, piridilo y fenilo sustituidos opcionalmente.

5.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque R^3 es

20 hidrógeno.

6.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque R^4 es hidrógeno.

7.- El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque R^6 es hidrógeno.

5 8.- Un compuesto de la fórmula (I) según se define en cualquiera de los Ejemplos 1 a 23 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9.- Una composición farmacéutica que comprende al compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un vehículo aceptable
10 desde el punto de vista farmacéutico.

10.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier enfermedad, en un humano u otro
15 mamífero, que se exacerbe o provoque por un evento neurotraumático.

11.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

20 12.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de un derivado del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el

tratamiento profiláctico o terapéutico de la neurodegeneración crónica, dolor, migraña e hipertrofia cardíaca.

RESUMEN DE LA INVENCI N

Compuestos novedosos y su uso como agentes farmacéuticos,
particularmente como inhibidores de cinasa Raf, para el tratamiento de
5 padecimientos neurotraumáticos, cáncer, neurodegeneración crónica, dolor,
migraña e hipertrofia cardiaca.

10

15

20 LF
P03/349F

PATENT COOPERATION TREATY

101

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

GIDDINGS, Peter John
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

**GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD**

- 4 SEP 2002

ATTY: SCH ADMIN: MWJ
IPN: N/A ON/UPDATED ON:
ATTY CHECKED/FILE

Date of mailing
(day/month/year) 02.09.2002

Applicant's or agent's file reference
SCH/P32665

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/GB01/04195	International filing date (day/month/year) 19/09/2001	Priority date (day/month/year) 21/09/2000
---	--	--

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399-4495	Authorized officer Polenzani, S Tel. +49 89 2399-7812
--	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCH/P32665		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB01/04195	International filing date (day/month/year) 19/09/2001	Priority date (day/month/year) 21/09/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/04			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 27/03/2002		Date of completion of this report 02.09.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized officer Fritz, M Telephone No. +49 89 2369 2762 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB01/04195

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, pages:

1-33 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB01/04195

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

)	Novelty (N)	Yes:	Claims	1-12
		No:	Claims	
	Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
		No:	Claims	1-12
	Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12
		No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

105

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

**D1: WO 95 03297 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US);
GALLAGHER TIMOTHY) 2 February 1995 (1995-02-02)**

D2: GB-A-2 306 108 (MERCK & CO INC) 30 April 1997 (1997-04-30)

The present application discloses compounds of the general formula (I) (claims 1-8), pharmaceutical compositions thereof (claim 9) as well as the usage thereof for the preparation of a medicament (claims 10-12)

The group Ar of the compounds (I) according to the present case distinguishes them from the compounds disclosed in ex. 13-16 of D1 as well as ex. 13-16 of D2.

Therefore the subject-matter of claims 1-12 is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The problem of the present application was to provide further compounds which are suitable as Raf kinase inhibitors.

This problem has been solved by the exemplified compounds, as can be seen in the description.

Closest prior art is D1 or D2.

As is evident from D1 (p. 2-3) as well as from D2 (p.1-2) the compounds described in these documents are used for the same purpose as the compounds (I) according to the present case. The compounds known from D1 and D2 are imidazole derivatives having an aromatic substituent R⁴ in 4-position.

In contrast thereto the group Ar of the compounds (I) according to the present application is not fully aromatic, as it comprises a group R¹⁶ which is attached to the ring system by a double bond. As the latter is a structural feature which is neither disclosed nor suggested in one of D1 or D2, those compounds (I) according to the present case which are actually a solution of the problem cannot be considered obvious in view of D1 and D2.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB01/04195

106

Furthermore the following objections are raised:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

The scope of the chemical groups "aryl", "heteroaryl" and "heterocyclyl" as defined in the description (p. 3-4) is much broader than a skilled reader would expect it when reading these same terms used in the product claims (this skilled reader would, for example, understand "aryl" as being unsubstituted). Hence the claims concerned are not in accordance with the description as requested by Article 6 PCT.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 A61K31/44 A61P25/00 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 03297 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 2 February 1995 (1995-02-02) page 2 -page 3; examples 13-16	1-12
A	GB 2 306 108 A (MERCK & CO INC) 30 April 1997 (1997-04-30) page 2 -page 3; examples 13-16	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

3 December 2001

Date of mailing of the international search report

14/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 240-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 240-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor's Application No

FCI/GB 01/04195

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9503297	A	02-02-1995	AU 7629594 A	20-02-1995
			WO 9503297 A1	02-02-1995
			US 6268370 B1	31-07-2001
			US 5916891 A	29-06-1999
			ZA 9405363 A	14-03-1995
GB 2306108	A	30-04-1997	US 5760623 A	02-06-1998

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD /	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicacion: 83825673 00000000 Folios: 113
 Fecha (AMD): 2003-03-20 17:20:27
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 41: PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Smithkline Beecham PLC

Oficio N° 08406

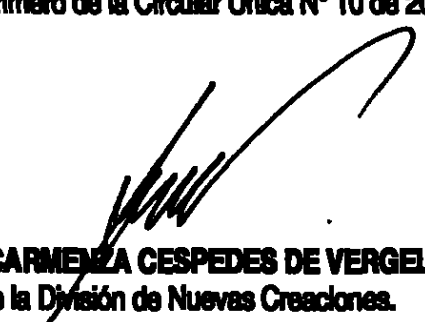
ASUNTO:	Radicación N°	03 023873
	Solicitud Internacional	PCT/GB01/04195
	Fecha inicio fase nacional	21/04/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

70 OCT. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por filación en lista de fecha _____.