

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-38967

54. TÍTULO "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE 2-FENILAMINOIMIDAZOLINA FENIL CETONA COMO
ANTIAGONISTAS DEL IP"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/50 A61K 31/4168

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASEL, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLORENTE
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 09 MAYO 2003



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 038967

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03038967 00000000 Folios: 159

Fecha (MM): 2002-05-09 16:27:15

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre F HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle Suiza Nacionalidad o Domicilio Basle, Suiza Lugar de Constitución Suiza Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------------------------	---	--

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5o Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17 159 681</u> TP <u>10 784</u>
---	---	---

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre JAHANGIR, Alam Dirección 3655 Valley Ridge Lane San Jose CA 95148 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América
---------------------------------------	---

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No	<u>PCT/EP01/12778</u>	Fecha	<u>05-11-2001</u>
Publicación Internacional No	<u>WO 02/40453 A1</u>	Fecha	<u>23-05-2002</u>

6 Título (54) **"DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2-FENILAMINOIMIDAZOLINA FENIL CETONA COMO ANTAGONISTAS DEL IP"**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 233/50 A61K 31/4168 A61K 31/496

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>14-11-00</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/248,888</u>
---	---	--	--

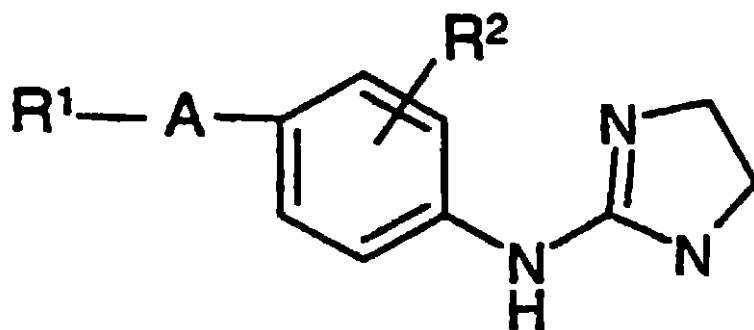
9 Comprobante de Pago No 03-25 769 y 02-86,505 **Fecha** Abril 11, 2003 y Diciembre 24, 2002

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del 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
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue presentado originalmente en fase internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA.



(I)

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORENTE

FIRMA.

C C 17 159 684-Bis TP 10 784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03038967 00000000 Folios: 159
 Fecha (AMB) 2002-05-09 16:27:15
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 03 - 29,769
 FECHA ABRIL 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

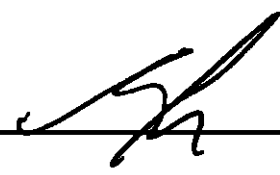
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724645	11/04/2003	664,800 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000 00
		TOTAL	\$ 22,000 00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO

3
 SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03838967 00000000
 Fecha (MM) 2003-05-09 16:27:15
 Folios: 159
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC.
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 86,505
 FECHA DICIEMBRE 24 DE 2002

FORMA CONSIGNACION

SUPERINTENDENCIA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Gr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

FORMA CONCEPTO

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000 00
		TOTAL	\$ 378,000 00

SUM TRESIENTOS SETENTA Y OCHO 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

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA
T-P 10784
Código 231

5

2

2

2000

2000

2000

2000



2000

2000

2000

2000

TRADUCCION OFICIAL No 8307

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

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia Dado y firmado por los Drs H F Czekay y W Spoden, el 28 de febrero 2001 Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B Bürgin, el 2 de marzo 2001

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

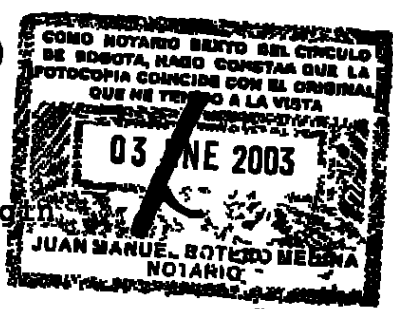
1 País Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic iur B Bürgin

3 Actuando en calidad de notario público

4 Lleva el sello del mencionado notario



Certificado

5 en Basel (Basilea) 6 el 7 de marzo 2001

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt

8 bajo el No 2 129/ 3 585

9 Sello

10 Firma

Cancillería de Estado

Fdo. firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

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

Bogotá, 24 de abril 2001

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Firma Luz Arriaga de Herbes
Nada es más que No sea Minjusticia

Vertical stamps and handwritten notes on the right margin, including dates like 'MAR 12 2001' and 'MAR 13 2001'.

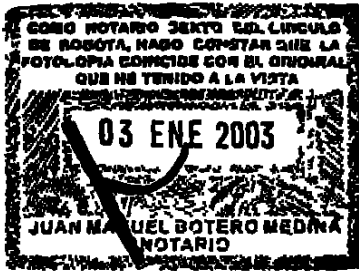
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

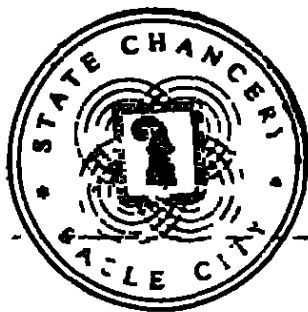
427808
Quirga
CITA PARA APAREZ EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

OF DE ASISTENTE
RESPONSABLE DEL TEXTO

2001 APR 25 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAPE DE BOGOTA D.C.





UIC / Wpke
7

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Lic. in*

B. B. B.

3. in seiner Eigenschaft als *ch. B.*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (des)

Basel

Besetzt

- 7. März

5. in Basel (Bale)

6. am

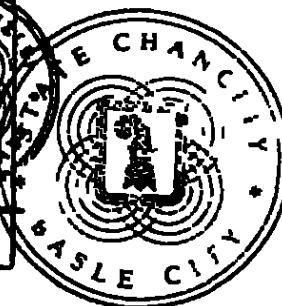
7. durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *272513*

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

- Heidi Fischer



Los abajo firmados

F Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned

F Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6° nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

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

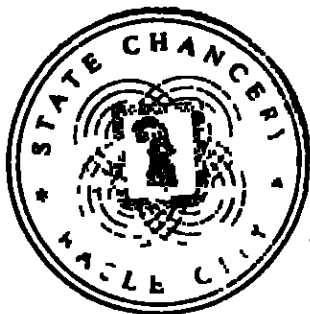
Asimismo facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr H-F Czepak
Assistant Manager

Dr W Spoden
Holder of
Procuration



Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá Colombia with offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

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

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Estados Unidos de Aménca
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí Notario
Publico en y por el condado antes citado

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

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

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de Aménca
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí Notario Publico en y por el condado antes citado

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

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

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Ciudad Basilea (ss)
Condado de

United States of America Switzerland
State of Basle- (ss)
County of City

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden a quien conozco y conozco personalmente

On this 2nd day of March 2001
Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden

de quien me consta que firmó el documento que precede
y quien debidamente juramentado declaró y juró
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

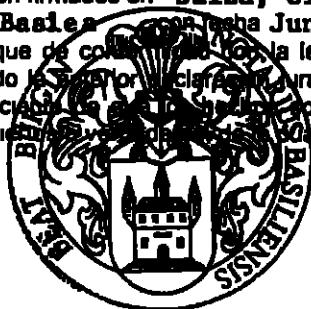
known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me
sworn did depose and say that he is the
Assistant Manager and Holder of the company named

Roche AG la compañía nombrada en el documento que
antecede a la sociedad debidamente organizada y existente
de acuerdo a las leyes del Estado de Suiza
domiciliada en la ciudad de Basilea
Suiza y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder que el sello estampado por él al pie de tal
poder en nombre y en representación de la
expresada Compañía es el sello oficial de ella y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad

the company named Roche AG a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland United States
domiciled at the City of Basel, Switzerland
and legally constituted for a period of tenure not yet expired that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea con fecha Jun 15/89
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la suscrita declaración juramentada es
prueba suficiente de lo que sobre ella
versa son ciertos y veraces los hechos de fe

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle under date of
15th day of June 1989 and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true which he attests



[Handwritten signature]

Not. Act. Nr. 50/2001

Se sacaron folios 8, 9, 10 y 11
+ Arte final
+ Extracto para publicación
+ Torjeto de Autor
+ Torjeto de Tema Oct 17/03

22
9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/12776

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D233/50 C07D405/12 A61K31/4168 A61K31/496 A61K31/5377
A61K31/4178 A61P29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K C07C

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico buscar términos usados)

EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 902 018 A (HOFFMANN LA ROCHE) Marzo 17, 1999 (1999-03-17), reivindicaciones	1-22
A	US 4 889 868 A (HUANG FU-CHIH) Diciembre 26, 1989 (1989-12-26) citado en la solicitud columna 4 compuestos de estructura III	1-22
A	WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO , KATSURA YOUSUKE (JP), NISHINO SHIGETAK) Octubre 3, 1996 (1996-10-03) reivindicaciones	1-22

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados

- A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular
- E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional
- L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)
- O' documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios
- T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

- T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
- X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
- Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
- Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Abril 12 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

25/04/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea P B 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kollmannsberger M

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla I 2

Reivindicaciones Nos 23

La reivindicación 23 no contiene características técnicas y por lo tanto carece de claridad (Artículo 6 del PCT) a tal grado que una búsqueda significativa es imposible

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, que se relacionan a invenciones con respecto de las cuales no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1(e) del PCT) Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son o no modificadas seguido el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier proceso del Capítulo II

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 01/12776

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0902018 A	17-03-1999	AU 8309498 A BR 9803373 A CA 2245755 A1 CN 1216762 A CZ 9802781 A3 EP 0902018 A2 HR 980487 A1 HU 9801950 A2 JP 3040752 B2 JP 11140057 A NO 984044 A PL 328363 A1 TR 9801735 A2 TW 432046 B US 6184242 B1 ZA 9807925 A	18-03-1999 24-04-2001 04-03-1999 19-05-1999 14-04-1999 17-03-1999 30-06-1999 29-03-1999 15-05-2000 25-05-1999 05-03-1999 15-03-1999 22-03-1999 01-05-2001 06-02-2001 04-03-1999
US 4889868 A	26-12-1989	US 4588737 A EP 0187989 A1 ES 551057 D0 ES 8801648 A1 JP 61152644 A	13-05-1986 23-07-1986 01-03-1988 16-04-1988 11-07-1986
WO 9630350 A	03-10-1996	AU 5015596 A WO 9630350 A1 JP 11503121 T	16-10-1996 03-10-1996 23-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Application No
PCT/EP 01/12776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/50 C07D405/12 A61K31/4168 A61K31/496 A61K31/5377
A61K31/4178 A61P29/00

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 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 902 018 A (HOFFMANN LA ROCHE) 17 March 1999 (1999-03-17) claims	1-22
A	US 4 889 868 A (HUANG FU-CHIH) 26 December 1989 (1989-12-26) cited in the application column 4 compounds of structure III	1-22
A	WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO , KATSURA YOUSUKE (JP), NISHINO SHIGETAK) 3 October 1996 (1996-10-03) claims	1-22

☐ 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.
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2002

Date of mailing of the international search report

25/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

Claims Nos 23

Claim 23 contains no technical features and thus lacks clarity (Article 6 PCT) to such an extent that a meaningful search is impossible

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT) The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure

28

13

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12776

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0902018	A	17-03-1999	AU	8309498 A	18-03-1999
			BR	9803373 A	24-04-2001
			CA	2245755 A1	04-03-1999
			CN	1216762 A	19-05-1999
			CZ	9802781 A3	14-04-1999
			EP	0902018 A2	17-03-1999
			HR	980487 A1	30-06-1999
			HU	9801950 A2	29-03-1999
			JP	3040752 B2	15-05-2000
			JP	11140057 A	25-05-1999
			NO	984044 A	05-03-1999
			PL	328363 A1	15-03-1999
			TR	9801735 A2	22-03-1999
			TW	432046 B	01-05-2001
			US	6184242 B1	06-02-2001
			ZA	9807925 A	04-03-1999
US 4889868	A	26-12-1989	US	4588737 A	13-05-1986
			EP	0187989 A1	23-07-1986
			ES	551057 D0	01-03-1988
			ES	8801648 A1	16-04-1988
			JP	61152644 A	11-07-1986
WO 9630350	A	03-10-1996	AU	5015596 A	16-10-1996
			WO	9630350 A1	03-10-1996
			JP	11503121 T	23-03-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Mayo 23 de 2002 (23 05 2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/40453 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 233/50.
40S/12 A61K 31/4168, 31/496 31/5377 31/4178, A61P
29/00

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP01/12776 ✓

(22) Fecha de Registro Internacional Noviembre 5 de 2001
(05 11 2001)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad

60/248,888 Noviembre 14 de 2000 (14 11 2000) US

(71) Solicitante F HOFFMANN LA ROCHE AG (CH/CH);
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores. JAHANGIR, Alam; 3655 Valley Ridge Lane
San Jose, CA 95148 (US).

(74) Agentes WAECHTER, Dieter Grenzacherstrasse 124 CH
4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales) AE, 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 UZ, VN YU ZA, ZW

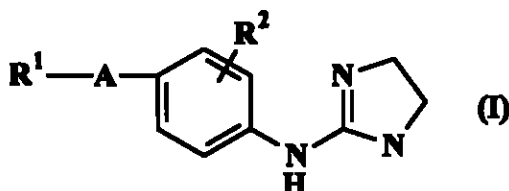
(84) Estados Designados (regionales) Patente ARIPO (GH GM KE, LS,
MW MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eursiatica (AM AZ, BY KG
KZ, MD, RU TJ TM) Patente Europea (AT BE, CH CY DE, DK, ES, FI
FR, GB GR, IE, IT LU MC NL, PT SE, TR), Patente OAPI (BF BJ CF
CG CI CM GA GN GQ GW ML, MR, NE, SN TD TG)

Publicando

con reporte de búsqueda internacional
antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título "DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2-FENILAMINOIMIDAZOLINA FENIL CETONA COMO ANTAGONISTAS DEL IP"



(57) Resumen Esta invención se refiere a compuestos que son de manera general moduladores del receptor de prostaglandinas I₂ (IP), particularmente, antagonistas del receptor de IP, y que están representados por la fórmula general (I) en donde A, R¹ y R² son como se ha definido en la descripción, e isómeros individuales, mezclas racémicas o no-racémicas de isómeros, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, un proceso para la preparación de dichos compuestos y su uso

para tratar enfermedades asociadas con dolor, inflamación, estados patológicos del tracto urinario, estados patológicos respiratorios, formación de edema, o enfermedades vasculares hipotensivas

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 May 2002 (23 05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40453 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 233/50
405/12 A61K 31/4168, 31/496, 31/5377 31/4178 A61P
29/00

(21) International Application Number PCT/EP01/12776

(22) International Filing Date
5 November 2001 (05 11 2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/248 888 14 November 2000 (14 11 2000) US

(71) Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventor JAHANGIR, Alam 3655 Valley Ridge Lane,
San Jose CA 95148 (US).

(74) Agent WAECHTER, Dieter Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH)

(81) Designated States (*national*) AE, 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, 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)

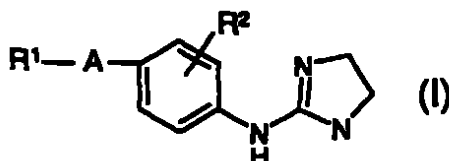
Published.

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

WO 02/40453 A1

(54) Title SUBSTITUTED 2-PHENYLAMINOIMIDAZOLINE PHENYL KETONE DERIVATIVES AS IP ANTAGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to compounds which are generally prostaglandins I₂ (IP) receptor modulators particularly IP receptor antagonists and which are represented by the general formula (I) wherein A, R¹ and R² are defined in the specification and individual isomers, racemic or non racemic mixtures of isomers, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

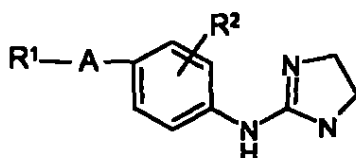
The invention further relates to pharmaceutical compositions containing such compounds, a process for the preparation of such compounds and their use for treating diseases associated with pain, inflammation, urinary tract disease states, respiratory disease states, edema formation or hypotensive vascular diseases.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
PRESENTADO ORIGINALMENTE EN FASE
INTERNACIONAL**

Reivindicaciones

1 Un compuesto de fórmula general

5



(I)

en donde

10

R^1 es un anillo opcionalmente sustituido,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_{1-6}) -alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, cicloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, metilendioxi, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido,

15

R^2 es hidrógeno, (C_{1-6}) -alquilo, o halógeno,

20

A es $-C(O)-(CH_2)_n-$ o $-C(O)-CH_2-O-$, y

el subíndice n es un entero de 2 a 6 inclusive,

o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos

25

2 El compuesto de la reivindicación 1 en donde A es $-C(O)-(CH_2)_n-$ y n es 2

3 El compuesto de la reivindicación 2 en donde R^1 es anillo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres susti-

22
19

tuyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxy, aralquiloxy, halógeno, etilendioxy, o heterociclilo opcionalmente sustituido

4 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R¹ es
5 fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido

5 El compuesto de la reivindicación 4 en donde R¹ es
fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o
10 alcoxilo

6 El compuesto de la reivindicación 5, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,
15 que es

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona,
1-(2,4-difluorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
20 1-(4-clorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
1-(2,4-diclorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(fenil)propan-1-ona, ó
25 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona

7 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R¹ es

fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclillo opcionalmente sustituido o halógeno

8 El compuesto de la reivindicación 7 en donde R¹ es
5 fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido, cloro, o fluoro

9 El compuesto de la reivindicación 8, o un isómero
10 individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que es

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,
15 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,
4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etilamino-carbonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona,
4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etoxi-carbonil)piperazin-4-il-2-fluorofenil]propan-1-ona,
20 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(metano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona, ó
4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(n-propano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona

25 10 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R² es hidrógeno

11 El compuesto de la reivindicación 1 en donde A es -C(O)-CH₂-O-

24
21

12 El compuesto de la reivindicación 11 en donde R¹ es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 12 en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, o piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido

14 El compuesto de la reivindicación 13 en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxilo o etilendioxi

15 El compuesto de la reivindicación 14 en donde R¹ es hidrogeno

16 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

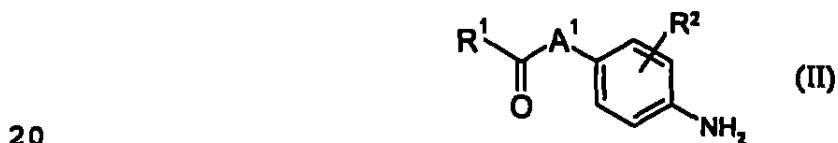
17 La composición farmacéutica de la reivindicación 18 en donde el por lo menos un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 es adecuado para su administración a un sujeto que tenga un estado patológico que es aliviado por tratamiento con un antagonista del receptor de IP

18 Un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento o prevención de un estado patológico

19 El uso de un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado patológico que es aliviado por tratamiento con un antagonista del receptor de IP

20 El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el estado patológico está asociado con dolor, inflamación, estados patológicos del tracto urinario, estados patológicos respiratorios debidos a alergias o asma, formación de edema, o enfermedades vasculares hipotensivas

21 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

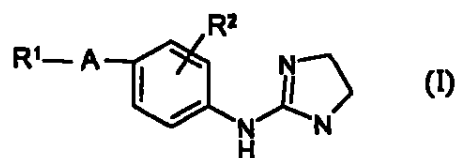


en donde A^1 es $-(CH_2)_n-$ o $-CH_2O-$, y R^1 , R^2 y n son como se ha definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno, para proporcionar un compuesto de

fórmula



5

en donde R¹, R² y A se definen como en la reivindicación 1,
y, si se desea,
convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuti-
camente aceptable

10

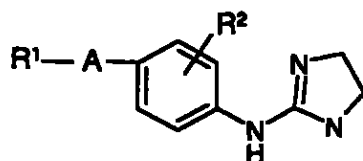
22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 15 siempre que se prepare por un proceso
como el reivindicado en la reivindicación 21 o por un méto-
do equivalente

23 La invención tal como se ha descrito aquí

- 52 -

Claims

1 A compound of the general formula



(I)

wherein

5 R^1 is an optionally substituted aryl,

wherein R^1 is optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from (C₁₋₆)-alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyloxy, halogen, halogenalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, cycloalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, methylenedioxy, ethylenedioxy, or optionally substituted heterocyclyl,

R^2 is hydrogen, (C₁₋₆)-alkyl, or halogen,

A is -C(O)-(CH₂)_n- or -C(O)-CH₂-O-, and

the subscript n is an integer from 2 to 6 inclusive,

15 or an individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

2 The compound of claim 1 wherein A is -C(O)-(CH₂)_n- and n is 2

3 The compound of claim 2 wherein R^1 is aryl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from (C₁₋₆)-alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkyloxy, halogen, ethylenedioxy, or optionally substituted heterocyclyl

20 4 The compound of claim 3 wherein R^1 is phenyl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from halogen, alkoxy, or optionally substituted heterocyclyl

28
25

- 53 -

5 The compound of claim 4 wherein R¹ is phenyl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from halogen or alkoxy

6 The compound of claim 5, or an individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is

5 4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-(4-fluoro-phenyl)propan-1-one,
1-(2,4-difluorophenyl)-4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl-amino)phenyl]propan-1-one,
1-(4-chlorophenyl)-4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl-amino)phenyl]propan-1-one,
1-(2,4-dichlorophenyl)-4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl-amino)phenyl]propan-1-one,
4 [4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-(phenyl)propan-1-one, or
10 4-[4 (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)propan-
1-one

7 The compound of claim 3 wherein R¹ is phenyl substituted by one, two, or three substituents independently selected from optionally substituted heterocyclyl or halogen

8 The compound of claim 7 wherein R¹ is phenyl substituted by one, two, or three
15 substituents independently selected from optionally substituted morpholin-4-yl, optionally substituted piperazin-4-yl, chloro, or fluoro

9 The compound of claim 8, or an individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is

20 4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)propan-1-
one,
4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-4-morpholin-4-
ylphenyl)propan-1-one,
4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-[4-(ethylamino-carbonyl)piperazin-
4-ylphenyl]propan-1-one,
25 4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-[4-(ethoxy-carbonyl)piperazin-4-yl-
2-fluorophenyl]propan-1-one,
4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-[4-(methane-sulfonyl)piperazin-4-
ylphenyl]propan-1-one, or
4-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl]-1-[4-(n-propane-sulfonyl)piperazin-4-
30 ylphenyl]propan-1-one

10 The compound of claim 3 wherein R² is hydrogen

- 54 -

11 The compound of claim 1 wherein A is -C(O)-CH₂-O-

12 The compound of claim 11 wherein R¹ is aryl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from (C₁₋₆)-alkyl, alkoxy, aryloxy, aralkyloxy, halogen, ethylenedioxy, or optionally substituted heterocyclyl

13 The compound of claim 12 wherein R¹ is phenyl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from (C₁₋₆)-alkyl, alkoxy, aryloxy, aralkyloxy, halogen, ethylenedioxy, optionally substituted morpholin-4-yl, or optionally substituted piperazin-4-yl

14 The compound of claim 13 wherein R¹ is phenyl optionally substituted by one, two, or three substituents independently selected from alkoxy or ethylenedioxy

15 The compound of claim 14 wherein R² is hydrogen

16 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 15 in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier

17 The pharmaceutical composition of claim 18 wherein the at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 15 is suitable for administration to a subject having a disease state which is alleviated by treatment with an IP receptor antagonist

18 A compound as claimed in any one of claims 1 to 15 for use in the treatment or prevention of a disease state

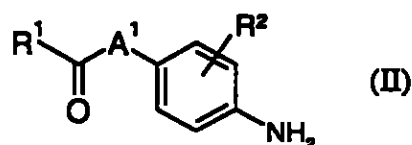
19 The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 15 for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of a disease state which is alleviated by treatment with an IP receptor antagonist

20 The use according to claim 19, wherein the disease state is associated with pain, inflammation, urinary tract disease states, respiratory disease states from allergies or asthma, edema formation, or hypotensive vascular diseases

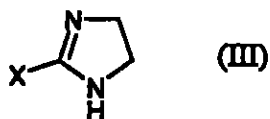
- 55 -

21 A process for preparing a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 15 which process comprises

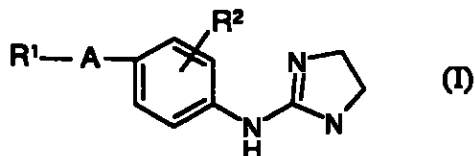
reacting a compound of formula



5 wherein A¹ is -(CH₂)_n- or -CH₂O-, and R¹, R² and n are as defined in claim 1, with a compound of formula



wherein X is halogen, to provide a compound of formula



10 wherein R¹, R² and A are defined as in claim 1,

and if desired,

converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt

22 A compound according to any one of claims 1 to 15 whenever prepared by a process as claimed in claim 21 or by an equivalent method

15 23 The invention as hereinbefore described

34
28

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20807	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP01/12776	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D233/50		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1	Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> paginas, incluyendo la caratula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas
3	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinion respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invencion V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19/04/2002	Fecha de terminación de este reporte 02.08.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Kollmannsberger, M Teléfono No +49 89 2399 7364

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No PCT/EP01/12776

I Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas

1-51 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1-23 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, páginas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

30-33

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6 Observaciones adicionales, si son necesarias

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicación No 23

Porque

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar)

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique)

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones No 23

2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación			
Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-22
	No	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1-22
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-22

24
31

	No	Reivindicaciones
2	Citas y explicaciones	
	Ver hoja separada	

Re ítem V

V-1 Estado de la técnica anterior

La referencia se hace a los siguientes documentos

- D1 EP-A-0 902 018 (HOFFMANN LA ROCHE) 17 de Marzo de 1999 (1999-03-17)
- D2 US-A-4 889 868 (HUANG FU-CHIH) 26 de Diciembre de 1989 (1989-12-26)
- D3 WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, KATSURA YOUSUKE (JP), NISHINO SHIGETAK) 3 de Octubre de 1996 (1996-10-03)

V-2 Novedad (Art 33(2) del PCT)

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos en D1 (ver reivindicaciones), D2 (ver columna 4, compuestos III) y D3 (ver reivindicaciones) en el grupo carbonilo que es introducido en el enlazante entre el anillo de fenilo y el sustituyente R¹ (nomenclatura de la presente solicitud)

Por lo tanto el Art 33(2) del PCT es cumplido

V-3 Nivel Inventivo (Art 33(3) del PCT)

El estado de la técnica más cercano es el documento D1 que también trata con 2-fenilimidazolinás que actúan como antagonistas del receptor I₂ de prostaglandina. Los compuestos revelados en D1 no presentan un grupo carbonilo pero el segundo grupo anillo está enlazado al grupo fenilo mediante un solo grupo metileno. Por lo tanto el problema a ser resuelto consiste en encontrar compuestos alternativos que muestren esta actividad. Dado que ni en D2 ni en D3 se mencionan grupos carbonilo y adicionalmente D2, aunque también se relaciona con fármacos antiinflamatorios, no menciona receptores de prostaglandina (D3 está relacionado a inhibidores NO-sintasa), la solución propuesta no es considerada obvia.

Por lo tanto el Art 33(2) del PCT es cumplido

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20807		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/418)	
International application No PCT/EP01/12776	International filing date (day/month/year) 05/11/2001	Priority date (day/month/year) 14/11/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D233/50			
Applicant F. HOFFMANN LA ROCHE AG			
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 5 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 19/04/2002		Date of completion of this report 02.08.2002	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 4465		Authorized officer Kollmannsberger, M Telephone No. +49 89 2399 7364 	

26
33

5

33
34

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP01/12776

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

1-51 as originally filed

Claims, No

1 23 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))

28
35

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP01/12776

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

6 Additional observations If necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos 23

because

- ☐ the said international application or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)
- ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos 23

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

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 1-22
	No	Claims
Inventive step (IS)	Yes	Claims 1-22
	No	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims 1 22

7

36 29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP01/12776

No Claims

2 Citations and explanations
see separate sheet

8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP01/12776

40
37

Re Item V

V-1 Prior Art

Reference is made to the following documents

- D1 EP-A-0 902 018 (HOFFMANN LA ROCHE) 17 March 1999 (1999-03-17)
- D2 US-A-4 889 868 (HUANG FU-CHIH) 26 December 1989 (1989-12-26)
- D3 WO 96 30350 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, KATSURA YOUSUKE (JP), NISHINO SHIGETAK) 3 October 1996 (1996-10-03)

V-2 Novelty (Art 33(2) PCT)

The compounds of the present claims differ from those in D1 (see claims), D2 (see column 4, compounds III) and D3 (see claims) in the carbonyl group that is introduced into the linker between the phenyl ring and the substituent R¹ (nomenclature of the present application)

Art 33(2) PCT is thus fulfilled

V-3 Inventive step (Art 33(3) PCT)

Closest prior art is D1 as it also deals with 2-phenylimidazolines which act as prostaglandin I₂ receptor antagonists. The compounds disclosed in D1 do not present a carbonyl group but the second aryl group is linked to the phenyl group by a single methylene group. The problem to be solved consists thus in finding alternative compounds showing this activity. Since neither in D2 nor in D3 carbonyl groups are mentioned and additionally D2, although also relating to antiinflammatory drugs, does not mention prostaglandine receptors (D3 is related to NO-synthase inhibitors), the proposed solution is not considered obvious.

Art 33(3) PCT is thus fulfilled

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

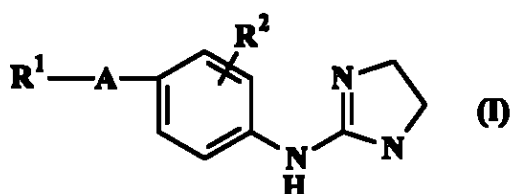
En ejercicio del derecho confiado por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

**"DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2-FENILAMINOIMIDAZOLINA FENIL
CETONA COMO ANTAGONISTAS DEL IP"**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

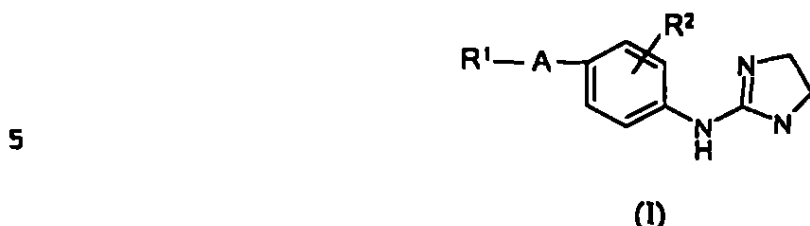
La presente invención se refiere a compuestos que son en general moduladores del receptor de IP, en particular antagonistas del receptor de IP, y que están representados por la fórmula general



en donde A, R¹ y R² son como se ha definido en la especificación, e isómeros individuales, mezclas de isómeros racémicas o no-racémicas, y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, un proceso para la preparación de dichos compuestos y su uso para tratar enfermedades asociadas con dolor, inflamación, estados patológicos del tracto urinario, estados patológicos respiratorios, formación de edema, o enfermedades vasculares hipotensivas

**"DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 2-FENILAMINOIMIDAZOLINA FENIL
CETONA COMO ANTAGONISTAS DEL IP"**

La presente invención se refiere a compuestos que com-
prenden la fórmula general



en donde

R^1 es un anillo opcionalmente sustituido,
10 en donde R^1 esta opcionalmente sustituido por uno,
dos, o tres sustituyentes seleccionados indepen-
dientemente entre (C_{1-6}) -alquilo, alcoxilo, arilo,
ariloxi, aralquilo, halogeno, halógenoalquilo,
hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, cicloalquilo,
15 amino, alquilamino, dialquilamino, metilendioxi,
etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente susti-
tuido,

R^2 es hidrógeno, (C_{1-6}) -alquilo, o halógeno,

A es $-C(O)-(CH_2)_n-$ ó $-C(O)-CH_2-O-$, y

20 el subíndice n es un entero entre 2 y 6 inclusive,
o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racemicas
de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solva-
tos de los mismos

Se ha hallado de forma sorprendente que los compuestos
25 de formula I son antagonistas del receptor de prostaglandi-
na I_2 (IP)

Las prostaglandinas o prostanoides (PG's) son un grupo
de compuestos bioactivos derivados de fosfolipidos de mem-

brana y están formados a partir de ácidos grasos esenciales de 20-carbonos que contienen tres, cuatro, o cinco dobles enlaces, y un anillo de ciclopentano. Pertenecen a varias clases principales designadas por las letras D, E, F, G, H, 5 ó I, y se distinguen por las sustituciones del anillo de ciclopentano. Las clases principales se subdividen a su vez mediante los subíndices 1, 2, ó 3, que reflejan sus ácidos graso precursores. De este modo, la PGI_2 posee una estructura de doble anillo, y el subíndice 2 indica que está rela- 10 cionada con el ácido araquidónico.

La PGI_2 (conocida también como prostaciclina) actúa sobre las plaquetas y vasos sanguíneos inhibiendo la agregación y causando vasodilatación, y se cree que es importante para la homeostasis vascular. Se ha sugerido que la PGI_2 15 puede contribuir a las propiedades antitrombogénicas de la pared vascular intacta. Se cree también que la PGI_2 es un modulador fisiológico del tono vascular que funciona oponiéndose a las acciones de los vasoconstrictores. La importancia de estas acciones vasculares está remarcada por la 20 participación de la PGI_2 en la hipotensión asociada con el shock séptico. Aunque las prostaglandinas no parecen tener efectos directos sobre la permeabilidad vascular, la PGI_2 potencia fuertemente la formación de edema y la infiltración leucocitaria al promover el flujo de sangre en la re- 25 gión inflamada. Por tanto, los antagonistas del receptor de IP pueden aliviar la hipotensión relacionada con el shock séptico, pueden reducir la formación de edema, y pueden evitar estados asociados con el sangrado excesivo tales

como, pero no limitados a, hemofilia y hemorragia

Varios estudios de analgesia *in vivo* en roedores sugieren que la PGI_2 desempeña un papel fundamental en la inducción de la hiperalgesia. De modo similar, estudios *in vitro* proporcionan pruebas sustanciales que sugieren que los receptores " PGI_2 -preferentes" (IP) actúan como importantes moduladores de la función de las neuronas sensoriales (las neuronas sensoriales K están acopladas a la activación tanto de la adenilil ciclasa como de la fosfolipasa C, y por tanto, de la proteína quinasa dependiente de cAMP y de la proteína quinasa C, y estos receptores pueden ejercer fuertes efectos sobre la actividad de los canales iónicos y por tanto de la liberación de neurotransmisores. Se han obtenido pruebas del papel destacado de los receptores de IP en el dolor inflamatorio en recientes estudios en ratones transgénicos carentes de receptor de IP (T Murata et al, *Nature* 1997, 388, 678-682)

Además de ser mediadores de la hiperalgesia, se sabe que las prostaglandinas se generan localmente en la vejiga en respuesta a estímulos fisiológicos tales como la extensión del musculo liso detrusor, lesiones de la mucosa vesicular, y estimulación nerviosa (K Anderson, *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-308). La PGI_2 es la principal prostaglandina liberada por la vejiga humana. Se ha sugerido que las prostaglandinas pueden ser el nexo entre la extensión del musculo detrusor producida por el llenado de la vejiga y la activación de los aferentes de la fibra C por la distensión de la vejiga. Se ha propuesto que las prosta-

46
43

glandinas pueden estar implicadas en la fisiopatología de los trastornos de la vejiga. Por lo tanto, se espera que los antagonistas de los receptores de IP sean útiles en el tratamiento de estos trastornos.

5 Se espera que los antagonistas de los receptores de IP tengan utilidad en las alergias respiratorias en donde está presente la producción de PGI₂ en respuesta a un alérgeno o en trastornos respiratorios como el asma.

10 Se describe información adicional en relación con las prostaglandinas y sus receptores en *Goodman y Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, novena edición, McGraw-Hill, New York, 1996, Capítulo 26, páginas 601-616.

15 En la bibliografía siguiente se describen compuestos de fórmula general I. La patente U S No 6,184,242 (Bley et al) se refiere a ciertos derivados de tipo 2-(fenil-sustituido)amino imidazolina. Las patentes U S Nos 5,364,944 y 5,218,124 (Failli et al) se refieren a ciertos derivados de tipo benzoilbenceno-sustituido, bifenilo-, y ácido 2-oxazol-alcanoico para los que se describe que po-
20 seen actividad inhibidora de lipooxigenasa, actividad inhibidora de fosfolipasa A₂, y actividad antagonista de leucotrienos, que son útiles como agentes anti-inflamatorios, anti-alérgicos, y citoprotectores. La patente U S No 5,326,776 (Winn et al) se refiere a ciertos derivados de
25 fenilo sustituido que se describen como antagonistas del receptor de angiotensina II, útiles para tratar la hipertensión, edema, insuficiencia renal, hipertrofia prostática benigna, nefropatía diabética, retinopatía diabética, en-

43
44

fermedad de Alzheimer's o insuficiencia cardíaca congestiva, glaucoma, aterosclerosis, apoplejia, diversos trastornos relacionados con la obesidad, y trastornos del SNC En las patentes U S Nos 4,889,868 y 4,588,737 (Huang) se describen ciertos derivados de tipo bis-imidazolinoamina como inhibidores de lipooxigenasa y fosfolipasa C y antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas que poseen propiedades anti-inflamatorias, anti-asmáticas, y anti-alérgicas y son utiles además para tratar infartos de miocardio Las patentes U S Nos 4,396,617 y 4,374,143 (Dolman y Kuipers) se refieren a ciertas 2-ariliminoimidazolidinas que se describen como fungicidas activos contra la roya de las judías, la roya marrón del trigo y el moho de los cereales Ciertos derivados de tipo 2-(fenilimino sustituido)imidazolidina se describen en la patente U S No 4,287,201 (Olson et al) como utiles para retrasar la aparición de la producción de huevos en gallinas jóvenes, interrumpir la producción de huevos en gallinas maduras, y producir una muda artificial de la pluma

En la patente U S No 3,931,216 (Franzmair) se describe un proceso para la preparación de derivados de 2-arilamino-2-imidazolina La solicitud de patente británica No GB 2 038 305 (asignada a Duphar International Research) se refiere a ciertos compuestos de tipo imidazolidina que se describen como inhibidores del crecimiento de vástagos laterales de plantas de tabaco o tomate, o inhibidores del crecimiento de césped, o plantas ornamentales enanas La solicitud de patente Europea publicada No 0 017 484 (asig-

nada a Fujisawa Pharmaceutical) se refiere a ciertos derivados de 2-imidazolina que se describen como útiles para el tratamiento de trastornos hipertensivos, inflamatorios y gastrointestinales y alivio del dolor de diversos orígenes

5 Ciertos derivados de 1-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)aminofenil]-3-fenil sustituido)-2-propen-1-ona se describen como agentes antiparkinsonianos por Srivastava, V K et al , *Pharmazie* 1986, 41, 598-599

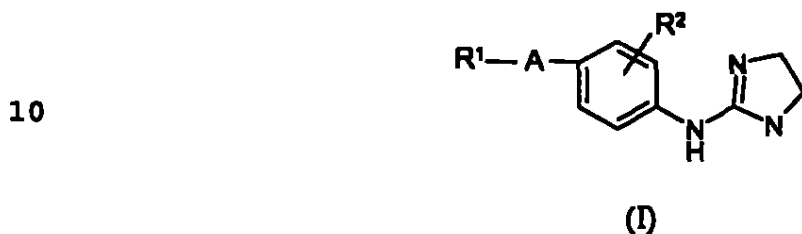
Bley et al , *Trends in Pharmacological Sciences* 1998, 10 19 (4), 141-147 se refiere al papel de los receptores de prostanoïdes IP en el dolor inflamatorio Smith et al , *British Journal of Pharmacology* 1998, 124(3), 513-523 se refiere a la caracterización de respuestas provocadas por los receptores de prostanoïdes en neuronas sensoriales de 15 rata Murata et al , *Nature* 1997, 388 (6643), 678-682 describe la alteración de la percepción del dolor y la respuesta inflamatoria en ratas que carecen de receptores de prostaciclina Anderson, K-E , *Pharmacological Reviews* 1993, 45(3), 253-308 se refiere a la farmacología de los 20 musculos lisos del tracto urinario inferior y los tejidos eréctiles del pene Coleman et al, *Pharmacological Review* 1994, 46(2), 205-229 describe la clasificación de los receptores de prostanoïdes propiedades, distribución y estructura de los receptores de prostanoïdes y sus subtipos

25 Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente aquí citadas, ya sea anteriormente o a continuación, se incorporan por referencia en su totalidad

Son objetos de la presente invención los derivados de

tipo fenil-sustituido cetona de fórmula general I como antagonistas del receptor de prostaglandina I₂ (IP), y las composiciones farmacéuticas asociadas que las contienen, su uso como agentes terapéuticos y un proceso para preparar tales compuestos

La presente invención se refiere a compuestos que comprenden la Fórmula I



en donde

R¹ es un arilo opcionalmente sustituido,
 15 en donde R¹ está opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquiloxi, halógeno, halógenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, cicloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, metilendioxi, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido,

R² es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno,

A es -C(O)-(CH₂)_n- ó -C(O)-CH₂-O-, y

25 el subíndice n es un entero entre 2 y 6 inclusive,

o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos

80
47

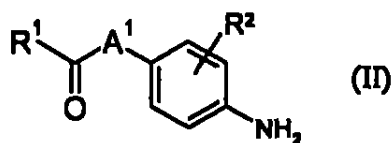
La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, mezclados con por lo menos un vehículo adecuado. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración a un sujeto que tenga un estado patológico que sea aliviado por tratamiento con un antagonista de un receptor de IP.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para el tratamiento o prevención de un estado patológico que sea aliviado por tratamiento con un antagonista de un receptor de IP. En una realización preferida, el sujeto que necesita dicho tratamiento tiene un estado patológico asociado con dolor, tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor agudo, dolor crónico, dolor quirúrgico, dolor dental, dolor premenstrual, dolor visceral, dolor causado por quemaduras, migraña o dolores de cabeza localizados, neuralgias, lesiones post traumáticas, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como el síndrome del colon irritable, hiperalgesia, o síndromes regionales complejos. En otra realización preferida, el sujeto que necesita dicho tratamiento tiene una enfermedad asociada con la inflamación, tal como infecciones bacterianas, in-

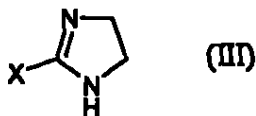
fecciones fungicas, infecciones viricas, inflamación idio-
pática de la vejiga, desgaste, edad avanzada, deficiencias
nutricionales, prostatitis, o dolor por conjuntivitis En
otra realización preferida, el sujeto que necesita dicho
5 tratamiento tiene un estado patológico asociado con un
trastorno del tracto urinario, tal como la obstrucción de
la salida de la vejiga, incontinencia urinaria, reducción
en la capacidad de la vejiga, frecuencia de micción, incon-
tinencia apremiante, incontinencia por estrés, hiperreacti-
10 vidad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB),
prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urina-
ria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hi-
persensibilidad pélvica, incontinencia apremiante, uretri-
tis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia,
15 cistitis, o hipersensibilidad idiopática de la vejiga En
otra realización preferida, el sujeto que necesita dicho
tratamiento tiene un estado patológico asociado con enfer-
medades respiratorias de alergias o asma En otra realiza-
ción preferida, el sujeto que necesita dicho tratamiento
20 tiene un estado patológico asociado con la formación de
edema o enfermedades vasculares hipotensivas

La presente invención se refiere además a un proceso
para preparar un compuesto de fórmula I, proceso que com-
prende

25 hacer reaccionar un compuesto de fórmula

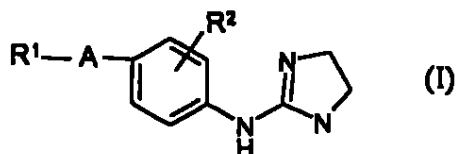


en donde A^1 es $-(CH_2)_n-$ ó $-CH_2O-$, y R^1 , R^2 y n son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



5

en donde X es halógeno, proporcionando un compuesto de fórmula



10

en donde R^1 , R^2 y A se definen como en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable

15 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se indican a continuación. Debe señalarse que, tal como se usan en la especificación y en las reivindicaciones ad-
20 juntas las formas singulares "un," "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario

"Acilo" (o alcanilo) significa el radical $-C(O)-R^a$, en donde R^a es alquilo inferior tal como se define aquí. Ejem-
25 plos de radicales acilo incluyen, pero no están limitados a, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, y similares

"Alquilo" significa el radical hidrocarbonado saturado monovalente lineal o ramificado, que consta solamente de

83
50

átomos de carbono e hidrógeno, teniendo de uno a doce átomos de carbono inclusive, a menos que se indique lo contrario Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 5 sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares

"Alquilo inferior" o "(C₁₋₆)-alquilo" significa el radical hidrocarbonado saturado monovalente lineal o ramificado, que consta solamente de átomos de carbono e hidrógeno, 10 teniendo de uno a seis átomos de carbono inclusive, a menos que se indique lo contrario Ejemplos de radicales alquilo inferior incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares

15 "Alcoxilo" significa el radical -O-R^b, en donde R^b es un radical alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, y similares

"Alcoxycarbonilo" significa el radical -C(O)-OR^c en 20 donde R^c es un radical alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales alcoxycarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, y similares

"Alquilamino" significa el radical -NHR^d, en donde R^d 25 es un radical alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales alquilamino incluyen, pero no están limitados a, metilamino, etilamino, butilamino, y similares

84
51

"Alquilaminocarbonilo" significa el radical $-C(O)-NHR^a$ en donde R^a es un radical alquilo inferior tal como se define aquí. Ejemplos de radicales alquilaminocarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, y similares

"Alquilsulfonilo" significa el radical $-SO_2R^f$ en donde R^f es un radical alquilo inferior tal como se define aquí. Ejemplos de radicales alquilsulfonilo incluyen, pero no están limitados a, metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, y similares

"Aralquilo" significa el radical $-R^gR^h$ en donde R^g es un radical alquilo tal como se define aquí, y R^h es un radical arilo inferior tal como se define aquí. Ejemplos de radicales aralquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo, y similares

"Aralquiloxi" significa el radical $-O-R^i$, en donde R^i es un radical aralquilo tal como se define aquí. Ejemplos de radicales aralquiloxi incluyen, pero no están limitados a, benciloxi, feniletiloxi, y similares

"Arilo" significa el radical carbocíclico aromático monovalente que consta de un anillo individual, o uno o más anillos fundidos de los que al menos uno es de naturaleza aromática, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi, hidroxilo, ciano, tioalquilo, halógeno, halógenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, metilen-

85
52

dioxi, etilendioxi, y/o heterociclilo opcionalmente sustituido, a menos que se indique lo contrario Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo, y similares

5 "Ariloxí" significa el radical $-O-R^1$, en donde R^1 es un radical arilo tal como se define aquí Ejemplos de radicales ariloxí incluyen, pero no están limitados a, fenoxí y similares

"Cicloalquilo" significa el radical carbocíclico saturado monovalente que consta de uno o más anillos, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halógeno, halógenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxí-
15 carbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino y/o trifluorometilo, a menos que se indique lo contrario Ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, 3-etilciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, y similares
20

"Dialquilamino" significa el radical $-NR^kR^l$ en donde R^k y R^l son cada uno independientemente radicales alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales dialquilamino incluyen, pero no están limitados a, dimetilamino, metilo etilamino, dietilamino, metil propilamino, y
25 similares

"Dialquilaminocarbonilo" significa el radical $-C(O)-NR^mR^n$ en donde R^m y R^n son cada uno independientemente un

radical alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales dialquilaminocarbonilo incluyen, pero no están limitados a, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metil propilaminocarbonilo, y similares

5 "Etilendioxo" significa el radical $-OCH_2CH_2O-$

"Halógeno" significa el radical fluoro, bromo, cloro, y/o iodo

"Halógenoalquilo" significa alquilo tal como se define aquí sustituido en cualquier posición con uno o más átomos de halogeno tal como se definen aquí Ejemplos de radicales halógenoalquilo incluyen, pero no están limitados a, 1,2-difluoropropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares

"Heteroarilo" significa el radical carbocíclico aromático monovalente que posee uno o más anillos que incorporan uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre El radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, halógeno, halógenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino y/o trifluorometilo, a menos que se indique lo contrario Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tiofenilo, quinolilo, benzofurilo, piridilo, indolilo, pirrolilo, piranilo, naftiridinilo, y similares

87
54

"Heterociclilo" significa un radical carbocíclico saturado monovalente de 3 a 7 átomos en el anillo, consistente en uno o más anillos e incorporando uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El radical heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxilo, acilo, tioalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, halógenoalquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcóxicarbonilo, carbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, heteroariloxi, y/o sulfonilamino, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de radicales heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, y similares. Los sustituyentes preferidos del radical heterocíclico incluyen, pero no están limitados a, alquilo inferior, acilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o alquilsulfonilo.

"Hidroxialquilo" significa alquilo tal como se define aquí, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos de radicales hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, y similares.

88
55

"Metilendioxi" significa el radical $-OCH_2O-$

"Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede tener lugar pero no necesariamente tiene lugar, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia tiene lugar y casos en que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar o no presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples

"Fenilo opcionalmente sustituido" significa un anillo fenílico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alcohol inferior, alcoxilo, hidroxilo, ciano, tioalquilo, halógeno, halógenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, metilendioxi, etilendioxi, y/o heterociclilo opcionalmente sustituido, a menos que se indique lo contrario

"Isomero" significa diferentes compuestos que poseen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que son imagen especular entre sí y ópticamente activos se denominan "enantiómeros", y los estereoisómeros que no son imagen especular entre sí se denominan "diastereoisómeros".

"Atropisómero" significa los isómeros que deben su existencia a la rotación restringida causada por impedimen-

to a la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central

"Isómero quiral" significa un compuesto con un centro quiral. Posee dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir bien como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de las formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica". Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir bien como distereómeros individuales o como una mezcla de diastereómeros, denominada una "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de este centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral considerado se ordenan de acuerdo con la Regla de la Secuencia de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn et al, *Angew Chem Inter Edit* 1966, 5, 385, errata 511, Cahn et al, *Angew Chem* 1966, 78, 413, Cahn y Ingold *J Chem Soc (London)* 1951, 612, Cahn et al, *Experientia* 1956, 12, 81, Cahn, *J Chem Educ* 1964, 41, 116).

"Isómero geométrico" significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de los dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos *cis-* y *trans-*, o *Z* y *E*, que indican que los grupos están en el mismo o en lados opuestos del doble enlace de la molécula de acuerdo con las reglas

60
57

de Cahn-Ingold-Prelog

"Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado en química orgánica sintética, esto es, un átomo o grupo desplazable en condiciones alquilantes. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no están limitados a, halógeno, alcano- o arilen- sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosililo, y tienilo, dihalógenofosfinilo, bencililo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo, y similares.

"Grupo protector" tiene el significado convencionalmente asociado en química orgánica sintética, esto es, un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que pueda llevarse a cabo una reacción química selectivamente sobre otro sitio reactivo no protegido. Ciertos procesos de la presente invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos de oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Los grupos protectores aceptables para los grupos hidroxilo alcohólicos o fenólicos, que pueden eliminarse sucesivamente y selectivamente, incluyen grupos protegidos como acetatos, halógenoalquil carbonatos, bencil éteres, alquilsilil éteres, heterociclil éteres, metil u otros alquil éteres, y similares. Los grupos protectores o bloqueantes para grupos carboxilo son similares a aquellos descritos para los grupos hidroxilo, preferiblemente ésteres de terc-butilo, bencilo, o metilo. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en T W Greene et al, *Protective Groups in Orga-*

57
58

nic Chemistry, 1991, J Wiley, 2ª ed , y Harrison et al ,
Compendium of Synthetic Organic Methods, 1971-1996, Vols
1-8, J Wiley and Sons

"Grupo protector de amino " o "grupo N-protector" sig-
5 nifica el grupo protector que hace referencia a aquellos
grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitróge-
no contra reacciones no deseadas durante procedimientos
sintéticos e incluye, pero no está limitado a, bencilo,
benciloxycarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibencil-
10 oxycarbonilo, p-nitrobencil-oxycarbonilo, terc-
butoxycarbonilo (BOC), trifluoroacetilo, y similares

"Desprotección" o "desproteger" es el proceso por el
cual un grupo protector es eliminado después de que se ha
completado la reacción selectiva. Ciertos grupos protecto-
15 res pueden ser preferidos sobre otros debido a la conve-
niencia o relativa facilidad de eliminación. Los reactivos
desprotectores para grupos hidroxilo o carboxilo protegidos
incluyen carbonato sódico o potásico, hidróxido de litio en
soluciones alcohólicas, zinc en metanol, ácido acético,
20 ácido trifluoroacético, catalizadores de paladio, o tribro-
muro de boro, y similares

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte"
significa un disolvente inerte en las condiciones de la
reacción en conjunción con la cual se describe, incluyendo
25 por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofufu-
rano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno
o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de
etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propa-

62
59

nol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

5 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es segura en general, no tóxica, y no es indeseable biológicamente o de cualquier otra forma e incluye que es aceptable para uso veterinario además de para uso farmacéutico humano.

10 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que es útil para preparar una composición farmacéutica que es compatible en general con los demás ingredientes de la composición, no perjudicial para el receptor, no es indeseable biológicamente o de cualquier otra forma,
15 e incluye un vehículo que sea aceptable para uso veterinario o para uso farmacéutico humano. "Un vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la especificación y reivindicaciones incluye tanto uno o más de tales vehículos.

20 "Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen, por ejemplo

(1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos
25 inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfurico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o formados con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopro-

63
60

piónico, ácido glicólico, ácido piruvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandelico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 4-metilbíciclo-[2 2 2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfurico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares,

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza por un ion metálico, p e , un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio, o se coordina con una base orgánica Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metil-glucamina, y similares Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares

Debe entenderse que la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas, en particular solvatos o polimorfos Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman a menu-

64
61

do durante el proceso de cristalización. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de idéntica
5 composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen usualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. Varios factores, como el disol-
10 vente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento, pueden causar el predominio de una única forma cristalina.

"Efecto farmacológico" tal como se usa aquí abarca los efectos producidos en el sujeto que consigue el propósito pretendido por la terapia. En una realización preferida, un
15 efecto farmacológico significa el tratamiento de un sujeto que necesita dicho tratamiento. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería aquel que tiene como resultado la prevención, alivio, o reducción de un estado patológico asociado
20 con dolor, inflamación, enfermedad del tracto urinario, o asma en un sujeto que necesite dicho tratamiento. En una realización preferida, un efecto farmacológico significa que la activación de los receptores de IP está asociada con un beneficio terapéutico en un sujeto con un estado patoló-
25 gico tratable por la administración de un modulador del receptor de IP, en particular un antagonista del receptor de IP.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Ejemplos

de mamíferos incluyen, pero no están limitados a, cualquier miembro de la clase Mammalia humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos, animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, animales domésticos como conejos, perros y gatos, animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y conejillos de indias, y similares Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no están limitados a aves, y similares El término no denota una edad o sexo en particular

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado patológico La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, y la enfermedad que esté siendo tratada, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y la forma de administración, el juicio del médico o veterinario, y otros factores

"Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye

(1) prevenir el estado patológico, esto es, hacer que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto al estado patológico, pero todavía no experimenta o muestra síntomas del estado patológico

(2) inhibir el estado patológico, esto es, detener el desarrollo del estado patológico o sus síntomas clínicos, o

66
63

(3) aliviar el estado patológico, esto es, causar la regresión temporal o permanente del estado patológico o sus síntomas clínicos

"Estado patológico" significa cualquier enfermedad, trastorno, condición, síntoma, o indicación

"Estado patológico asociado con el tracto urinario" o "estado patológico del tracto urinario" o "uropatía" o "síntomas del tracto urinario", utilizados de forma intercambiable, significan los cambios patológicos del tracto urinario, o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación que causan alteraciones en el almacenado o vaciado urinario. Los síntomas del tracto urinario incluyen (conocido también como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida, y hipersensibilidad pélvica

La "insuficiencia de la salida" incluye, pero no está limitada a, hipermovilidad uretral, deficiencia esfintérica intrínseca, o incontinencia mixta. Usualmente se manifiesta sintomáticamente como incontinencia de estrés

La "obstrucción de la salida" incluye, pero no está limitada a, hipertrofia prostática benigna (HPB), enfermedad de constricción uretral, tumores, y similares. Usualmente se manifiesta sintomáticamente como obstructiva (caudales bajos, dificultad en iniciar la urinación, y similares), e irritativa (urgencia, dolor suprapúbico, y similares)

La "vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye, pero no está limitada a, los cambios manifes-

tados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, reducción de la capacidad de la vejiga, episodios de incontinencia, y similares, los cambios urodinámicamente manifestados como cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micción, 5 contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfíntérica, y similares, y los síntomas usualmente manifestados en la hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), en condiciones tales como la obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida, hipersensibilidad pélvica, o en condiciones idiopáticas tales como la inestabilidad del detrusor, y similares 10

La "hipersensibilidad pélvica" incluye, pero no está limitada a, dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostadina, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, 15 y similares Se manifiesta sintomáticamente como dolor, inflamación o molestia referida ala región pélvica, y usualmente incluye síntomas de vejiga hiperactiva

"Dolor" significa la sensación más o menos localizada de molestia, angustia, o agonía, resultante de la estimulación de terminales nerviosos especializados Existen muchos 20 tipos de dolor, incluyendo, pero no limitados a, dolores relámpago, dolores fantasma, dolores de disparo, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía, y similares (Dorland's 25 *Illustrated Medical Dictionary*, 28ª Edición, W B Saunders Company, Philadelphia, PA) El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de gravedad del dolor percibido por un sujeto de tratamiento

"Dolor neuropático" significa el dolor resultante de trastornos funcionales y /o cambios patológicos así como lesiones no inflamatorias en el sistema nervioso periférico. Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no están limitados a, hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor por entrapamiento, y similares.

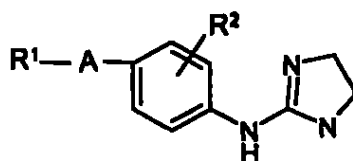
"Modulador" significa una molécula tal como un compuesto que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no están limitadas a, agonista, antagonista, y similares, tal como se define aquí.

"Agonista" significa una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o una hormona que potencia la actividad de otra molécula o centro receptor.

"Antagonista" significa una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático o una hormona, que disminuye o evita la acción de otra molécula o centro receptor.

Nomenclatura

La denominación de los compuestos de la presente invención se ilustra a continuación:



(I)

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa generalmente en AutoNom, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de nomen-

clatura sistemática IUPAC Sin embargo, como una adherencia estricta a estas recomendaciones resultaría en cambios sustanciales de nombre al cambiar un unico sustituyente, los compuestos se han nombrado de una forma que mantiene una coherencia de nomenclatura para la molécula básica

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en donde A es -C(O)-(CH₂)₂-, R¹ es 4-fluorofenilo, y R² es hidrógeno, se denomina 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)fenil-1-(4-fluoro-fenil)propan-1-ona

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en donde A es -C(O)-CH₂O-, R¹ es 4-metoxi-fenilo, y R² es hidrógeno, se denomina 2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)fenoxi]-1-(4-metoxifenil)etanone

Como es bien conocido en el campo, el grupo imidazolin-2-il-amino en compuestos tales como los compuestos de Fórmula I está en equilibrio tautomérico con el grupo imidazolin-2-ilideneamino

20



25

Por conveniencia, todos los compuestos de Fórmula I se muestran como si tuvieran la estructura imidazolin-2-il-amino, pero debe entenderse que se supone que los compuestos de ambas formas tautoméricas están dentro del ámbito de la invención

Entre los compuestos de la presente invención indicados en el Resumen de la invención, determinados compuestos de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas de isómeros racémicas y no racémicas, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, son preferidos

A es independientemente en cada caso preferiblemente $-C(O)-(CH_2)_n-$

El subíndice n es independientemente en cada caso preferiblemente un entero de 2 a 4 inclusive, más preferiblemente un entero de 2

R^1 es independientemente en cada caso preferiblemente arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido, con la mayor preferencia fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, etoxi, metoxi, o morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, o piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido

R^2 es independientemente en cada caso preferiblemente hidrógeno

Son compuestos preferidos de Fórmula I aquellos en que A es $-C(O)-(CH_2)_n-$ y n es 2 Especialmente preferidos son aquellos compuestos, en donde A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y

R^1 es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_{1-6}) -alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido

5 Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido En una realización pre-
10 ferida, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alcoxilo Más preferiblemente, A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente
15 entre cloro, fluoro, etoxi, o metoxi, y aun más preferiblemente, A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, o 2-fluoro-4-metoxifenilo

Otros compuestos preferidos de fórmula I, son aquellos
20 en que A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo opcionalmente sustituido o halógeno Más preferiblemente, A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes
25 seleccionados independientemente entre morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido, cloro, o fluoro, y aun más preferiblemente, A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2 y R^1 es 4-morfolin-4-ilfenil, 2-fluoro-

72
69

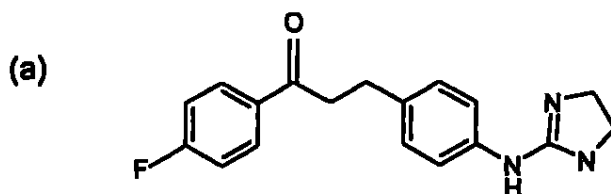
4-morfolin-4-ilfenil, 4-piperazin-4-il-fenil, 4-(etilamino-carbonil)-piperazin-4-ilfenilo, 4-(etoxycarbonil)piperazin-4-il-fenilo, 4-(metano-sulfonil)piperazin-4-ilfenilo, ó 4-(n-propano-sulfonil)piperazin-4-il-fenilo

5 Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2, R^1 es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_{1-6}) -alquilo, alcoxi-
lo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o hetero-
10 ciclilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno El compuesto, en donde A es $-C(O)-(CH_2)_n-$, n es 2, R^1 es 4-fluorofenilo, y R^2 es hidrógeno, es un ejemplo un compuesto de este tipo

También son compuestos preferidos de fórmula I, aque-
15 llos en donde A es $-C(O)-CH_2O-$ Especialmente preferidos son aquellos compuestos, en donde A es $-C(O)-CH_2O-$ y R^1 es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi-
lo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o
20 heterociclilo opcionalmente sustituido Más preferiblemente, A es $-C(O)-CH_2O-$ y R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados indepen-
dientemente entre alcoxi-
lo o etilendioxi Aun más preferi-
blemente, A es $-C(O)-CH_2O-$, R^1 es fenilo opcionalmente sus-
25 tituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi-
lo o etilendioxi y R^2 es hidrógeno

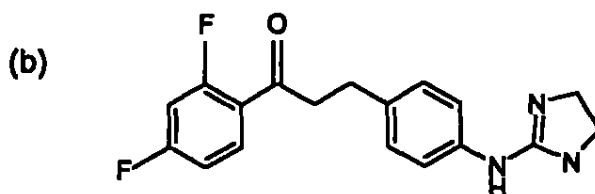
23
70

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos incluyen los siguientes compuestos de Fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos



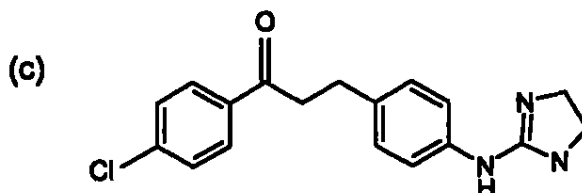
10

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona,



15

1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-propan-1-ona,

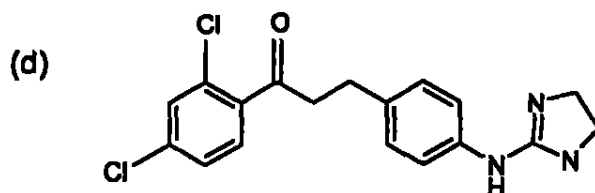


20

1-(4-clorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-propan-1-ona,

25

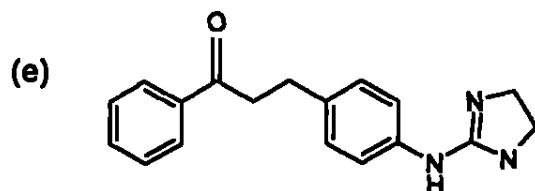
24
71



5

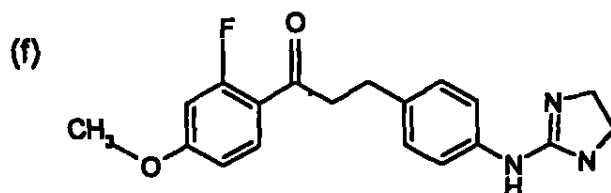
1-(2,4-diclorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona,

10



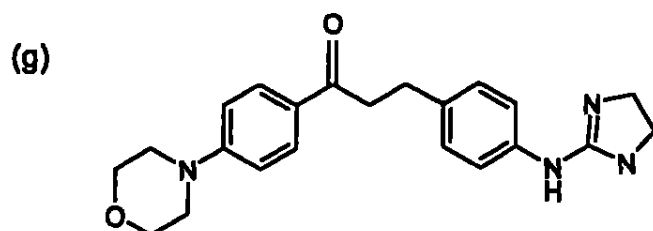
3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(fenil)propan-1-ona,

15



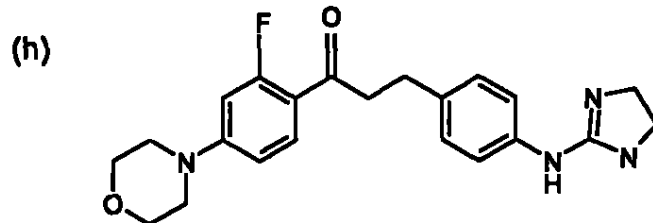
20 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)propan-1-ona,

25



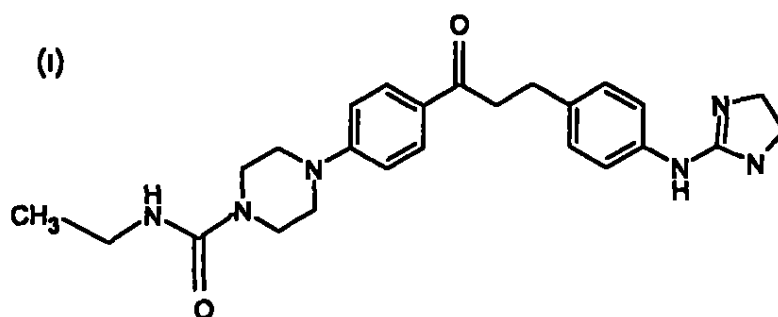
3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)propan-1-ona,

78
72



5

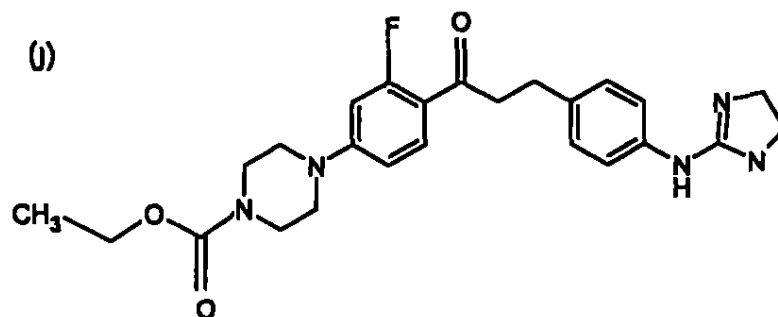
4-[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,



10

15

4-[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(etilamino-carbonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona,



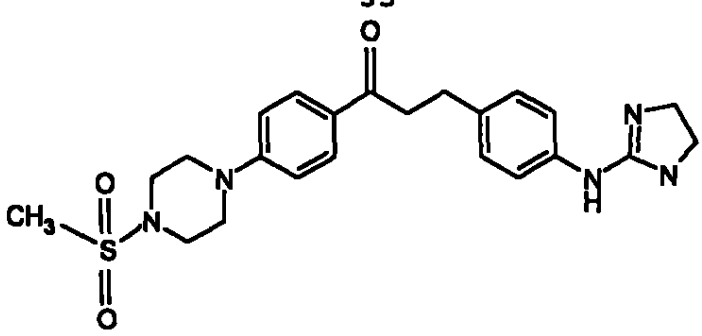
20

25 4-[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(etoxicarbonil)-piperazin-4-il-2-fluorofenil]propan-1-ona,

o

78
73

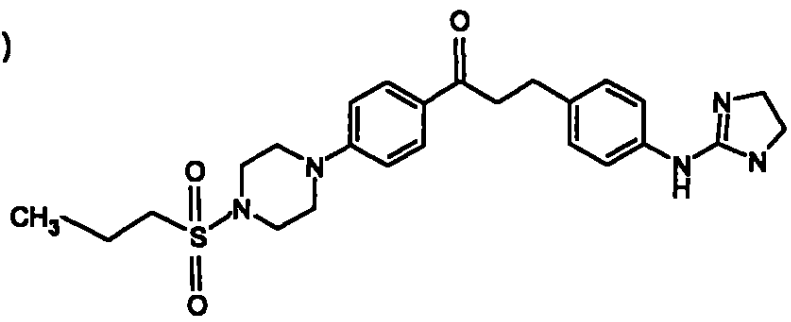
(k)



5

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(metanosulfonil)-piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona, o

(l)



10

15 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(n-propanosulfonil)-piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona

Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante los métodos expuestos en los esquemas de reacción ilustrativos mostrados y descritos a continuación

20

Los materiales de partida y reactivos utilizados para preparar estos compuestos son generalmente o bien disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co , o se preparan mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en el campo, siguiendo procedimientos expuestos en referencias como *Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons New York, 1991, Volúmenes 1-15, *Rodd, Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos, y *Organic*

25

37
74

Reactions, Wiley & Sons New York, 1991, Volumen 1-40,
Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramen-
te ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden
sintetizarse los compuestos de la presente invención, y
5 pueden hacerse varias modificaciones a estos esquemas de
reacción sintéticos y les serán sugeridas a alguien con
experiencia en el campo que se haya referido a la descrip-
ción contenida en esta solicitud

Los materiales de partida y los intermedios de los es-
10 quemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse
si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo,
pero sin estar limitadas a, filtración, destilación, cris-
talización, cromatografía, y similares Dichos materiales
pueden caracterizarse utilizando medios convencionales,
15 incluyendo constantes físicas y datos espectrales

A menos que se especifique lo contrario, las reaccio-
nes aquí descritas tienen lugar preferiblemente a presión
atmosférica en un intervalo de temperatura entre -78°C a
alrededor de 150°C, más preferiblemente entre alrededor de
20 0 °C a alrededor de 125°C, y con la mayor preferencia y
convenientemente a alrededor de la temperatura ambiente,
p e , alrededor de 20°C

Los esquemas A y B describen métodos alternativos para
generar los compuestos de Fórmula I

25

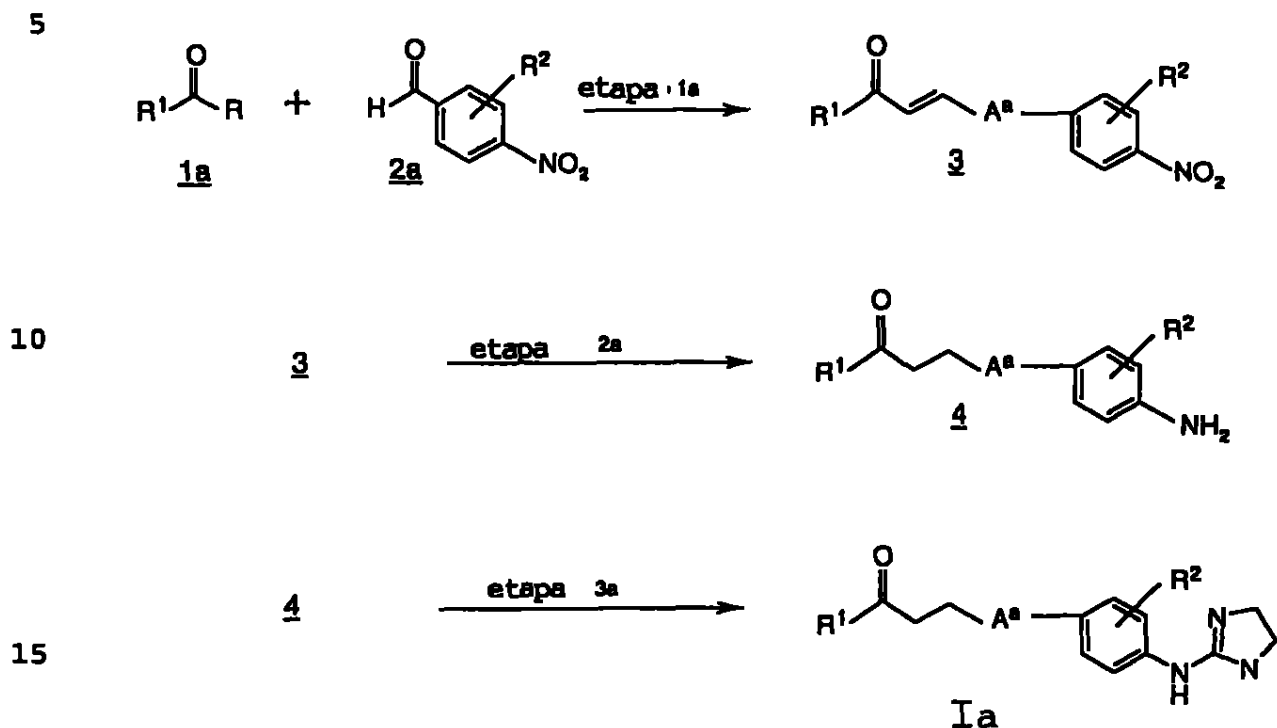
Esquema A

El esquema A describe métodos para preparar un com-
puesto de Fórmula I, en particular un compuesto de Fórmula
Ia en donde A es $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$, n, R¹, y R² son como se ha defi-

78
75

nido anteriormente

Ruta A



En la ruta A, los compuestos de partida, una cetona 1a (en donde R es alquilo inferior) y un benzaldehído 2a, son disponibles comercialmente, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, o son conocidos o pueden ser sintetizados fácilmente por aquellos con experiencia en el campo

En el paso 1a, la reacción de una cetona 1a con un benzaldehído 2a proporciona un compuesto de fórmula 3 (en donde A^a es un enlace o -(CH₂)_p-, p es un entero de 0 a 4) La reacción puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo, vía una reacción de condensa-

29
76

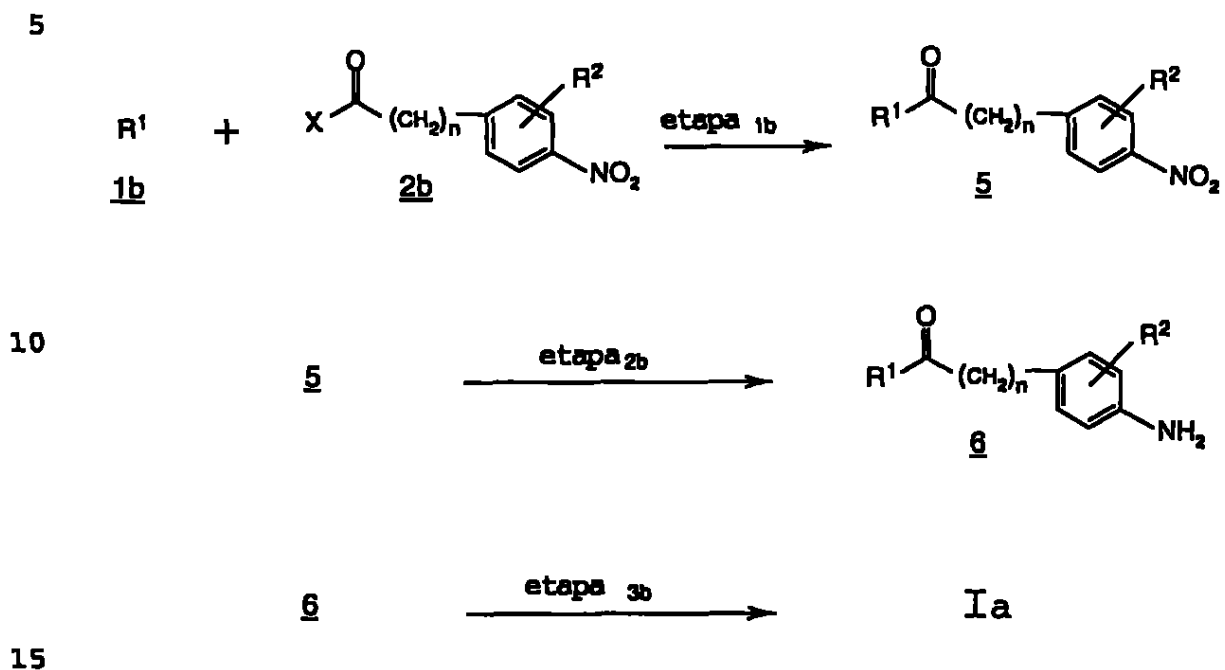
ción aldólica catalizada por base Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes orgánicos próticos tales como metanol, etanol, 2-metoxietanol, y similares

5 En el paso 2a, la hidrogenación selectiva del doble enlace carbono-carbono y la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula 3 a un grupo amino proporciona un compuesto de fórmula 4 Las condiciones reductoras adecuadas incluyen la hidrogenación catalítica utilizando un catali-
10 zador de platino o paladio (p e , PtO₂ o paladio sobre carbono, preferiblemente paladio sobre carbono al 10%) en un solvente orgánico inerte tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol o etanol

En el paso 3a, el tratamiento de un compuesto de fórmula 4 con un 4,5-dihidro-1H-imidazol halogenado (III) proporciona un compuesto de Fórmula Ia La reacción transcurre al calentar a reflujo, típicamente bajo una atmósfera inerte Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes orgánicos inertes tales como metanol, etanol,
20 2-propanol, diclorometano, acetonitrilo, o tetrahidrofurano, preferiblemente 2-propanol El 4,5-dihidro-1H-imidazol halogenado es conocido o puede ser sintetizado fácilmente por aquellos con experiencia en el campo, por ejemplo, la síntesis de 2-cloro-4,5-dihidro-1H-imidazol se describe en
25 Traní, A y Bellasio, E , J Het Chem 1974, 11, 257

Bo
77

Ruta Alternativa A



20 En la Ruta alternativa A, los compuestos de partida, un arilo 1b no sustituido opcionalmente sustituido y un haluro de acilo 2b son comercialmente asequibles, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, o son conocidos o pueden ser sintetizados fácilmente por aquellos con experiencia en

25 el campo

En el paso 1b, la reacción de un arilo 1b opcionalmente sustituido con un haluro de acilo 2b en donde X es halógeno, en particular cloro o bromo, proporciona un compuesto

81
78

de fórmula 5 La reacción se lleva a cabo en condiciones conocidas para alguien con experiencia en el campo, p e , condiciones de reacción de Friedel-Crafts La reacción transcurre en presencia de un catalizador ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio en un disolvente orgánico inerte tal como disulfuro de carbono, nitrobenzeno, hexano, y similares

En el paso 2b, la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula 5 a un grupo amino proporciona un compuesto de fórmula 6 La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos descritos en la Ruta A, paso 2a

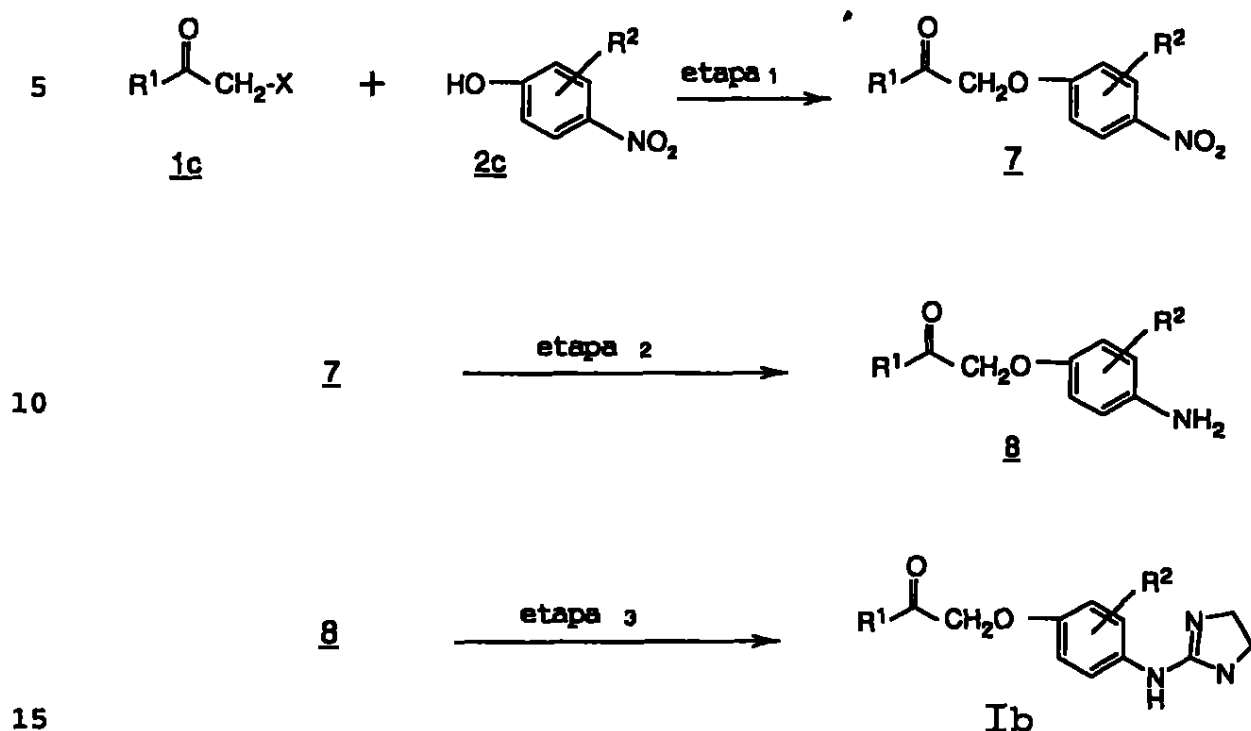
En el paso 3b, el tratamiento del compuesto de fórmula 6 con un 4,5-dihidro-1H-imidazol halogenado proporciona un compuesto de Fórmula Ia La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos descritos en la Ruta A, paso 3a

Ejemplos de preparación de un compuesto de Fórmula Ia utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema A se describen detalladamente en los Ejemplos 1 a 8

Esquema B

El Esquema B describe un método alternativo de preparar un compuesto de Fórmula I, en particular un compuesto de Fórmula Ib en donde A es $-C(O)-CH_2O-$, y R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente

82
79



En general, los compuestos de partida, un haluro de alquilo 1c y un alcohol 2c son comercialmente asequibles, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, o son conocidos o pueden ser sintetizados fácilmente por aquellos con experiencia en el campo

En el paso 1, la reacción de un haluro de alquilo 1c con un alcohol 2c proporciona un compuesto de fórmula 7 La reacción puede llevarse a cabo en condiciones conocidas para alguien con experiencia en el campo, p e , condiciones de reacción de síntesis de Williamson, en presencia de una

83
80

base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, o carbonato de cesio. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes orgánicos apróticos tales como la N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, o dimetil sulfoxido.

5 En el paso 2, la reducción del grupo nitro del compuesto 7 a un grupo amino proporciona un compuesto de fórmula 8. Las condiciones de reducción adecuadas incluyen la hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de platino o paladio, o haluro de estaño (II), preferiblemente
10 haluro de estaño (II). Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes orgánicos inertes tales como acetato de etilo, N,N-dimetil-formamida, tetrahydrofurano, y similares.

 En el paso 3, el tratamiento del compuesto de fórmula
15 6 con un 4,5-dihidro-1H-imidazol halogenado proporciona un compuesto de Fórmula Ib. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos descritos en el Esquema A, paso 3a.

 Ejemplos de preparaciones de compuestos de Fórmula Ib utilizando las condiciones de reacción descritas en el Es-
20 quema B se describen detalladamente en los Ejemplos 9 y 10.

 Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de IP, en particular, antagonistas del receptor de IP, y como tales poseen actividad antagonista selectiva frente al receptor de IP. Estos compuestos (y las
25 composiciones que los contienen) se espera que sean útiles en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades en mamíferos, en especial humanos.

 En particular, los compuestos de la invención poseen

propiedades anti-inflamatorias y/o analgésicas in vivo, y de acuerdo con ello, se espera que sean utiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con condiciones de dolor debidas a una amplia variedad de causas, incluyendo, pero sin estar limitadas a, dolor inflamatorio, dolor quirurgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor causado por quemaduras, migraña o dolores de cabeza localizados, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infecciones víricas, parasíticas o bacterianas, lesiones post traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como el síndrome del colon irritable

Los compuestos de la presente invención son también utiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias por diversas causas, incluyendo, pero sin estar limitadas a, infecciones bacterianas, fungicas o viricas, artritis reumatoide, osteoartritis, cirugía, infección de la vejiga o inflamación idiopática de la vejiga, desgaste, edad avanzada, o deficiencias nutricionales, prostatitis, y conjuntivitis

Los compuestos de esta invención son también utiles para tratar estados patológicos asociados con estados patológicos del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria tales como la obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia urinaria, reducción en la capacidad de la

85
82

vejiga, frecuencia de micción, incontinencia apremiante, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia apremiante, uretritis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades vasculares hipotensivas tales como la hipotensión asociada con el shock séptico

Además, los compuestos de la presente invención son
15 útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como alergias y asma

Estos y otros usos terapéuticos se describen, por ejemplo, en *Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, novena edición, McGraw-Hill, New York, 1996,
20 Capítulo 26, 601-616, y Coleman, R A , *Pharmacological Reviews*, 1994, 46, 205-229

La afinidad de unión de estos compuestos con la diana propuesta se midió con el ensayo *in vitro* de unión al receptor de IP de plaquetas humanas, como se describe más
25 detalladamente en el Ejemplo 18 Los compuestos preferidos poseen un pK_i en el intervalo de 7,1 a 9,6 en este ensayo

En la siguiente tabla se dan ejemplos de datos de unión *in vitro* al receptor de IP de plaquetas humanas de algunos

compuestos específicos de la presente invención

Compuesto	Ejem- plo	Afinidad por el Receptor de IP de Plaquetas humanas (pK _i)
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona,	1	9,50
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-propan-1-ona	3	8,28
2-[4-(Imidazolidin-2-ilideneamino)-fenoxi]-1-(4-metoxi-fenil)-etanona,	10	8,56
Ácido 4-(4-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propionil}-fenil)-piperazin-1-carboxílico etil éster	5	8,03
1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(imidazolidin-2-ilideneamino)-fenoxi]-etanona,	9	7,35
Ácido 4-(4-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propionil}-fenil)-piperazin-1-carboxílico etilamida	7	7,41

84

Compuesto	Ejem- plo	Afinidad por el Receptor de IP de Plaquetas humanas (pK _i)
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2- ilamino)-fenil]-1-[4-(4- metanosulfonil-piperazin-1-il)- fenil]-propan-1-ona,	6	7,55
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2- ilamino)-fenil]-1-[4-[4-(furan- 2-carbonil)-piperazin-1-il]- fenil]-propan-1-ona	7	9,33
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2- ilamino)-fenil]-1-(4-isopropoxi- fenil)-propan-1-ona,	2	9,36
1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4- (4,5-dihidro-1H-imidazol-2- ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	7,25
Ácido 4-(4-{3-[4-(4,5-dihidro- 1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]- propionil}-3-fluoro-fenil)- piperazin-1-carboxílico etil éster,	7	7,17
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2- ilamino)-fenil]-1-(2-fluoro-4- morfolin-4-il-fenil)-propan-1- ona,	4	7,74

Compuesto	Ejem- plo	Afinidad por el Receptor de IP de Plaquetas humanas (pK ₁)
Ácido 4-(4-(3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propionil)-fenil)-piperazin-1-carboxílico propil éster	7	7,23
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propan-1-ona	7	8,15
1-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona	7	8,20
1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	9,40
1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	9,55
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-fenil-propan-1-ona,	2	8,50
1-(4-Benciloxi-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona	2	7,95

89
86

Compuesto	Ejem- plo	Afinidad por el Receptor de IP de Plaquetas humanas (pK _i)
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ona,	2	9,00
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-propan-1-ona, compuesto con ácido oxálico	2	7,70
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-naftalen-2-il-propan-1-ona,	2	8,31
1-Bifenil-4-il-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	8,83
1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	7,65
1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	8,02
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(2,3,4-tricloro-fenil)-propan-1-ona,	2	8,76

90
87

Compuesto	Ejem- plo	Afinidad por el Receptor de IP de Plaquetas humanas (pK _i)
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	2	9,35
1-(2,4-Dicloro-5-fluoro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	9,15
4-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ona,	8	8,51
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(3-fluoro-fenil)-propan-1-ona	2	9,17
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona	2	9,37
1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-propan-1-ona,	2	9,13
3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-naftalen-1-il-propan-1-ona	2	8,99

La actividad anti-inflamatoria/analgésica de los compuestos de la presente invención puede ensayarse mediante ensayos *in vivo* tales como el Ensayo en Pata de Hiperálge-

91
88

sia Mecánica Inducida por Carragenano en Rata y el Ensayo de Hiperalgnesia Mecánica Inducida por Adyuvante de Freund Completo, tal como se describe con mayor detalle en los Ejemplos 19 y 20, respectivamente La actividad en la inhibición de las contracciones de la vejiga puede ensayarse mediante ensayos *in vivo* tales como el Ensayo de Inhibición de las Contracciones de la Vejiga Inducida por Distensión Isovolumétrica de la Vejiga y el Ensayo de Inhibición de Contracciones Inducidas por Volumen en Rata, tal como se describe con mayor detalle en los Ejemplos 21 y 22, respectivamente La actividad en la inhibición del shock séptico puede ensayarse mediante ensayos *in vivo* tales como el Ensayo de Reversión de la Hipotensión Inducida por Endotoxina en Rata, como se describe con mayor detalle en el Ejemplo 23

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no-racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que se tienen utilidades similares Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente 1-500 mg diariamente, preferiblemente 1-100 mg diariamente, y

con la mayor preferencia 1-30 mg diariamente, dependiendo de varios factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, 5 la indicación contra la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del médico implicado. Una persona con una experiencia normal en el campo de tratar tales enfermedades será capaz, sin necesitar excesiva experimentación y basándose en su conocimiento personal y la 10 descripción de esta solicitud, de determinar la cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como formulaciones farmacéuticas, incluyendo 15 las adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La 20 forma preferida de administración es generalmente oral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse según el grado de la enfermedad.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos, o 25 diluyentes, puede presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden constar de ingredientes convencionales en proporciones con-

vencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo equivalente al intervalo de dosis diaria a
5 emplear Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación continua, o líquidos tales como soluciones, suspensiones emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral, o en forma de
10 supositorios para administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones estériles inyectables para uso parenteral Las formulaciones que contienen alrededor de un (1) miligramo de ingrediente activo, o de forma más amplia, alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos por
15 comprimido, son por tanto formas de dosificación unitarias adecuadas representativas

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente
20 aceptables de los mismos como componente activo Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos Las formas sólidas de preparación incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios, y gránulos dispersables Un vehículo sólido puede ser
25 una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes,

agentes formadores de suspensiones, agentes ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante En los polvos, el vehiculo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el
5 componente activo finamente dividido En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehiculo que tiene la necesaria capacidad ligante en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de alrededor
10 de uno (1) a alrededor de setenta (70) por ciento del compuesto activo Los vehiculos adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azucar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
15 sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como vehiculo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehiculos, está rodeado por un vehiculo,
20 lo, que está en asociación con éste De modo similar, se incluyen los cachets y pastillas Los comprimidos, polvos, cápsulas, pildoras, cachets, y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para administración oral

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen
25 y en preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas justo antes de su utilización en preparaciones en

forma líquida Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilén glicol o pueden contener agentes emulsificantes, por ejemplo, tales como la lecitina, sorbitan monooleato, o acacia Las
5 soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes, y agentes espesantes adecuados Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material vis-
10 coso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes formadores de suspensiones bien conocidos Las formas líquidas de preparación incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente acti-
15 vo, colorantes, aromas, estabilizantes, agentes tamponantes, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (p.e., mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y
20 pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas prellenadas, infusiones de pequeño volumen o en recipientes multi-dosis con un conservante añadido Las composiciones pueden ser en forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo
25 soluciones en polietilén glicol acuoso Ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilén glicol, polietilén glicol,

98
93

aceites vegetales (p e , aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (p e , oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o formadores de suspensiones, 5 estabilizantes y/o dispersantes Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización a partir de una solución para su constitución antes del uso con un vehiculo adecuado, p e , agua estéril, libre 10 de pirógenos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones, o en forma de parche transdermal Los ungüentos y cremas pueden formularse, por 15 ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición agentes espesantes y/o gelificantes adecuados Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes formadores de 20 suspensiones, agentes espesantes, o agentes colorantes Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los agentes activos en una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo 25 en una base inerte como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar y
5 el componente activo se dispersa de forma homogénea, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño apropiado, se deja que se enfríe, y que solidifique.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además
10 del ingrediente activo los vehículos que son conocidos en el campo como apropiados.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración nasal. Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis sencillas o como multidosas. En el último caso, para
15 un gotero o pipeta, esto puede conseguirse haciendo que el paciente se administre un volumen predeterminado apropiado de la disolución o suspensión. En el caso de un spray, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba atomizadora de spray graduada.
20

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración por aerosol, en particular al tracto respiratorio y incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula
25

la pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o inferior. Un tamaño de partícula así puede obtenerse por medios conocidos en el campo, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un recipiente presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbonado (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas apropiado. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante como la lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante una válvula graduada. Alternativamente los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverizada del compuesto en un polvo base adecuado tal como lactosa, almidón, derivados del almidón como la hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en dosis unitarias, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de p e , gelatina o paquetes tipo blister a partir de los que el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración por liberación continua o controlada del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferiblemente en forma de dosis unitarias. En esta forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma

29
96

de dosis unitaria puede ser en forma de una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cachet, o pastilla por sí misma, o puede ser el numero apropiado de cualquiera de éstas en forma empaquetada

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E W Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los Ejemplos 11 a 17 se describen formulaciones farmacéuticas representativas conteniendo un compuesto de la presente invención

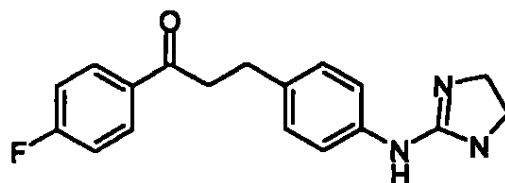
Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir a aquellos con experiencia en el campo comprender con más claridad y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención, sino solamente como ilustrativas y representativas de los mismos

Se ha hecho un esfuerzo para asegurar la precisión con respecto a los numeros utilizados (p e , cantidades, temperaturas, etc), pero debe permitirse, obviamente, cierto error y desviación experimental error así como el debido a diferencias tales como, por ejemplo, en calibración, redondeo de numeros, y similares

EJEMPLO 1

3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona

5



1a) 1-(4-Fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)propenona

Una disolución de 4-fluoroacetofenona (11,05 g, 80 mmol) y 4-nitrobenzaldehído (12,08 g, 80 mmol) en etanol (120 mL) se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con una disolución de hidróxido potásico (9,86 g, 176 mmol) en agua (80 mL), se agitó durante 30 minutos adicionales, a continuación se concentró a vacío, y se diluyó con agua. El residuo resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. La cristalización de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de sólido naranja cristalino (16,98 g, 82,5%), p f 167,6-168,0°C. Análisis para C₁₅H₁₀FNO₃: Calcd C, 66,40, H, 3,72, N, 5,16. Hallado C, 66,48, H, 3,65, N, 5,29.

1b) 3-(4-Aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-3-(4-nitrofenil)propenona (10 g, 38,9 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (1,0 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) se hidrogenó durante 5 horas a presión y temperatura ambiente utilizando un globo lleno de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró a vacío. La

204
98

purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de aceite que solidificó al reposar (8,17 g, 86%), p f 54-55°C

5 1c) 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona

Una mezcla de 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (1,17 g, 4,81 mmol) y sulfato de 2-cloro-4,5-dihidro-1H-imidazol (1,95 g, 9,62 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Trani, A y Bellasio, E, J Het Chem 1974, 11, 257) en 2-propanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con solución al 5% de hidróxido sódico, agua, y salmuera. La fase orgánica se separó y se secó con carbonato potásico, y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10% metanol/diclorometano conteniendo hidróxido amónico 1%, proporcionó 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona en forma de aceite (1,01 g, 76,5%). El aceite se convirtió en el hidrocloruro, p f 190,2-190,8°C. Análisis para $C_{18}H_{19}ClFN_3O \cdot 0,2 H_2O$ Calcd C, 61,52, H, 5,56, N, 11,96. Hallado C, 61,40, H, 5,47, N, 11,97.

25

EJEMPLO 2

Los compuestos siguientes de Fórmula Ia se prepararon utilizando los procedimientos análogos descritos en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la 4-fluoroaceto-fenona del

Ejemplo 1a con los correspondientes compuestos de formula 1a y prosiguiendo de forma análoga

Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-isopropoxifenil)-propan-1-ona, p f
5 134-137°C Análisis para $C_{21}H_{26}ClN_3O \cdot 0,2 H_2O$ Calcd C, 64,42, H, 6,80, N, 10,73 Hallado C, 64,49, H, 6,69, N, 10,86

Hidrocloruro de 1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f
10 154-157°C Análisis para $C_{18}H_{18}ClF_2N_3O \cdot 0,2 H_2O$ Calcd C, 58,52, H, 5,02, N, 11,37 Hallado C, 58,56, H, 4,89, N, 11,47

Hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f 189-192°C
15 Análisis para $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O$ Calcd C, 59,35, H, 5,26, N, 11,54 Hallado C, 59,74, H, 5,33, N, 11,70

Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(fenil)propan-1-ona, p f 154-155°C Análisis para $C_{18}H_{20}ClN_3O$ Calcd C, 65,55, H, 6,11, N, 12,74
20 Hallado C, 65,42, H, 6,09, N, 12,81

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-benciloxifenil)-propan-1-ona, p f 157-159°C Análisis para $C_{25}H_{25}N_3O_2$ Calcd C, 76,16, H, 6,31, N, 10,52 Hallado C, 74,90, H, 6,21, N, 10,62

25 Oxalato de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fenoxioxifenil)-propan-1-ona, p f 176,8-178,5°C Análisis para $C_{26}H_{25}N_3O_6$ Calcd C, 65,67, H, 5,30, N, 8,84 Hallado C, 65,24, H, 5,22, N, 8,83

Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fenilfenil)-propan-1-ona, p f 157-160°C Análisis para $C_{24}H_{24}ClN_3O \cdot 0,8H_2O$ Calcd C, 68,58, H, 6,14, N, 10,00 Hallado C, 68,39, H, 5,92, N, 10,02

5 Hidrocloruro de 1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f 187-189°C

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona, p f 133-135°C Análisis para 10 $C_{18}H_{18}FN_3O$ Calcd C, 69,44, H, 5,83, N, 13,50 Hallado C, 69,19, H, 5,77, N, 13,55

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(3-fluorofenil)propan-1-ona, p f 138-140°C Análisis para 15 $C_{18}H_{18}FN_3O$ Calcd C, 69,44, H, 5,83, N, 13,50 Hallado C, 69,17, H, 5,79, N, 13,52

Hidrocloruro de 1-(2,5-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f 193-194°C Análisis para $C_{18}H_{18}ClF_2N_3O$ Calcd C, 59,10, H, 4,96, N, 11,49 Hallado C, 58,87, H, 4,93, N, 11,48

20 Hidrocloruro de 1-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f 206-209°C Análisis para $C_{18}H_{18}ClF_2N_3O \cdot 0,2 H_2O$ Calcd C, 58,52, H, 5,02, N, 11,37 Hallado C, 58,46, H, 5,16, N, 11,19

25 Hidrocloruro de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f 193-195°C Análisis para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ Calcd C, 54,22, H, 4,55, N, 10,54 Hallado C, 54,21, H, 4,48, N, 10,55

104
101

Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ona,
p f 151-153°C Análisis para $C_{19}H_{21}ClFN_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$ Calcd C, 58,99, H, 5,73, N, 10,86 Hallado C, 58,82, H, 5,61, N,
5 10,96

Hidrocloruro de 1-(2,4-diclorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-propan-1-ona, p f
173-175°C Análisis para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ Calcd C, 54,22, H, 4,55, N, 10,54 Hallado C, 54,65, H, 4,58, N, 10,56

10 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-propan-1-ona, p f 147,5-156,0°C

Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(naftalen-2-il)propan-1-ona, p f 162,7-163,8°C

15 Hidrocloruro de 1-(4,6-dicloro-3-fluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]propan-1-ona,
p f 178-181°C Análisis para $C_{19}H_{17}Cl_2FN_3O$ Calcd C, 51,88, H, 4,11, N, 10,08 Hallado C, 51,84, H, 4,08, N, 10,16

20 Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2,3,4-triclorofenil)-propan-1-ona, p f
178-179°C Análisis para $C_{18}H_{17}Cl_3N_3O \cdot 0,65 H_2O$ Calcd C, 48,60, H, 4,15, N, 9,45 Hallado C, 48,57, H, 3,89, N, 9,61

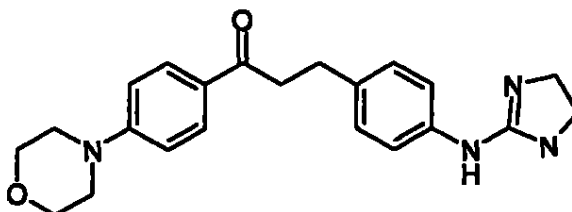
25 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(naftalen-1-il)-propan-1-ona, p f 128,4-132,8°C

705
102

EJEMPLO 3

3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-propan-1-ona

5



3a) 3-(4-Aminofenil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-propan-1-ona

10 Una mezcla de 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (0,56 g, 2,32 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 1b) y morfolina (1,01 g, 11,62 mmol) en dimetil-sulfóxido (12 mL) se calentó a 100-110°C bajo nitrógeno durante alrededor de 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua fría y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó, y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite que solidificó al reposar (0,6 g, 92%), p f 130-132°C. Análisis para

15

20 $C_{19}H_{22}NO_2$ Calcd C, 73,52, H, 7,14, N, 9,03 Hallado C, 73,13, H, 7,08, N, 9,00

3b) 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona

De modo similar siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1c, pero sustituyendo la 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona con 3-(4-aminofenil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona y prosiguiendo de forma análoga, proporcionó 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-

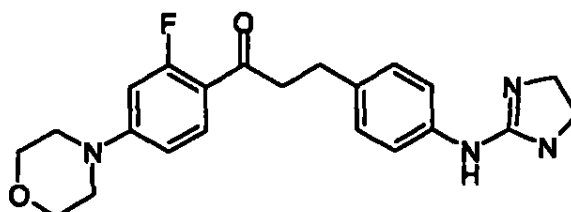
25

amino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-propan-1-ona p f
196-197,6°C Análisis para $C_{22}H_{26}N_4O_2$ Calcd C, 69,82, H,
6,92, N, 14,80 Hallado C, 69,46, H, 6,90, N, 14,77

EJEMPLO 4

5 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)propan-1-ona

10

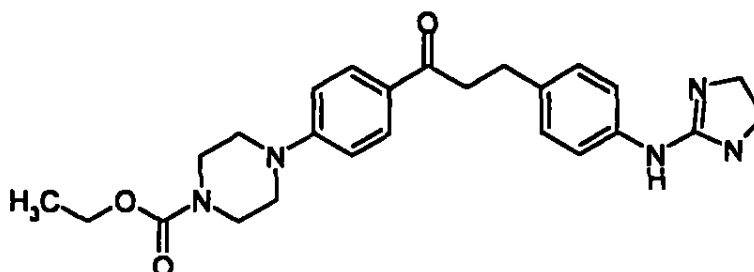


Hidrocloruro de 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)propan-1-ona, p f 168-171°C Análisis para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_2 \cdot 0,75 H_2O$
15 Calcd C, 56,19, H, 6,21, N, 12,55 Hallado C, 59,13, H, 6,00, N, 12,56, se preparó de forma similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, pero sustituyendo la 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona del Ejemplo 3a con 3-(4-aminofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-propan-1-ona,
20 y prosiguiendo de forma análoga

EJEMPLO 5

3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-etoxycarbonil-piperazin-1-il)-fenil]propan-1-ona

25



5a) Ácido 4-(4-[3-(4-aminofenil)propionil]fenil)piperazin-1-carboxílico etil éster

Una mezcla de 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona (1,1 g, 4,52 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 1b), 1-etoxycarbonilpiperazina (2,15 g, 13,57 mmol), y diisopropilamina (6,5 g, 4,98 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se calentó a 100-110°C durante alrededor de 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavo con agua fría y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó, y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 60% acetato de etilo/hexano, proporcionó el compuesto del título, p f 106,3-106,7°C. Análisis para C₂₂H₂₇N₃O₃: Calcd C, 69,27, H, 7,13, N, 11,02. Hallado C, 69,13, H, 7,04, N, 11,03.

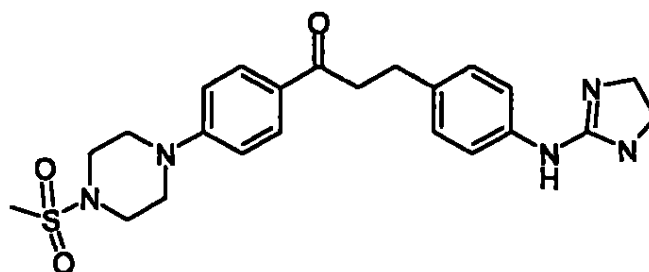
5b) 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-etoxycarbonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona

De modo similar siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1c, pero sustituyendo la 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona con ácido 4-(4-[3-(4-aminofenil)-propionil]-fenil)piperazin-1-carboxílico etil éster y prosiguiendo de forma análoga proporcionó 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-etoxycarbonil-piperazin-1-il)-fenil]propan-1-ona, p f 150-151,2°C. Análisis para C₂₅H₃₁N₅O₃: Calcd C, 66,79, H, 6,95, N, 15,58. Hallado C, 66,42, H, 6,92, N, 15,43.

EJEMPLO 6

3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona

5



10 6a) 2,2,2-Trifluoro-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]fenil}-acetamida

Una mezcla de 3-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)-propan-1-ona (3,34 g, 13,74 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 1b), y trietilamina (4,95 g, 48,96 mmol) en diclorometano (70 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. La mezcla se trató con una adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (5,14 g, 24,48 mmol). Después de agitar en un baño de hielo durante 30 minutos, la mezcla se neutralizó con metanol (30 mL) y tampón fosfato a pH 7 (30 mL), y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido (0,45 g, 85%), M/S M 339. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

6b) Ácido 4-(4-[3-[4-(2,2,2-Trifluoroacetilamino)fenil]-propionil]fenil)piperazin-1-carboxílico terc-butil éster

De modo similar siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero sustituyendo la 3-(4-amino-fenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona con 2,2,2-trifluoro-N-(4-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]fenil)acetamida, y la 1-etoxi-
5 carbonilpiperazina con 1-terc-butoxicarbonil-piperazina del Ejemplo 5a, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color beige (64%) El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional

6c) 2,2,2-Trifluoro-N-(4-[3-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-
10 propil]fenil)-acetamida

Una suspensión de ácido 4-(4-[3-[4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenil]propionil]-fenil)piperazin-1-carboxílico terc-butil éster (2,5 g, 4,95 mmol) en diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a
15 temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua El sólido blanco resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,93 g, 96%) El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional

20 6d) 2,2,2-Trifluoro-N-(4-[3-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-oxopropil]-fenil)acetamida

Una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-(4-[3-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)propil]-fenil)acetamida (0,45 g, 1,1 mmol) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,15 g, 1,32
25 mmol) y trietilamina (0,28 g, 2,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, se diluyó con agua helada, y se extrajo con acetato de etilo El extracto orgánico se lavó con agua y

salmuera, se secó, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,45 g, 85%)

6e) 3-(4-Aminofenil)-1-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-propan-1-ona

5 Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N-(4-{3-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-fenil]-3-oxopropil}fenil)-acetamida (0,43 g, 0,88 mmol), y una disolución de carbonato potásico (0,61 g, 4,39 mmol) en agua (10mL), y metanol (20 mL) se calentó en un baño de vapor y a continuación se
10 agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a un tercio del volumen, se diluyó con agua fría, y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre
15 gel de sílice, eluyendo con 2% metanol en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,28 g, 82%), m p 166,5-170,0°C

6f) 3-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona

20 De modo similar, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1c, pero sustituyendo la 3-(4-amino-fenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona con 3-(4-amino-fenil)-1-[4-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)-fenil]propan-1-ona y prosiguiendo de forma análoga, proporcionó hidrocloruro de
25 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)fenil]-propan-1-ona, p f 160-163°C. Análisis para $C_{23}H_{30}ClN_5O_3S \cdot 0,85 H_2O$ Calcd C, 54,45, H, 6,30, N, 13,80 Hallado C, 54,49, H, 6,01, N,

13,80

EJEMPLO 7

Los compuestos siguientes de Fórmula Ia en donde R¹ es piperazin-4-ilfenilo sustituido, se prepararon utilizando
5 procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 5 o 6, pero sustituyendo la 1-etoxicarbonilpiperazina con otros derivados de piperazinilo o el cloruro de metanosulfonilo con otros haluros, respectivamente

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-
10 (4-metilpiperazin-1-il)-fenil]propan-1-ona, p f 176-178°C
Análisis para C₂₃H₂₉N₅O Calcd C, 70,56, H, 7,47, N, 17,89
Hallado C, 70,29, H, 7,38, N, 17,80

1-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-3-[4-(4,5-dihidro-
1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]propan-1-ona, p f 228-230°C
15 Análisis para C₂₄H₂₉N₅O₂ Calcd C, 68,71, H, 6,97, N, 16,69
Hallado C, 68,33, H, 6,98, N, 16,50

Hidroccloruro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-
ilamino)fenil]-1-[2-(4-etoxicarbonil-piperazin-1-il)-4-
fluorofenil]propan-1-ona, espuma higroscópica Análisis
20 para C₂₅H₃₁ClFN₅O₃ • 0,25 H₂O Calcd C, 58,84, H, 6,26, N, 13,72
Hallado C, 58,89, H, 6,26, N, 13,63

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-
(4-furan-2-iloxi-carbonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-
ona, p f 181-184°C Análisis para C₂₇H₂₉N₅O₃ • 0,25 H₂O
25 Calcd C, 68,12, H, 6,25, N, 14,71 Hallado C, 68,10, H, 6,18, N, 14,69

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-
(4-propanosulfonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona, p f

122
109

200-204°C Análisis para $C_{25}H_{33}N_5O_3S \cdot 0,4 H_2O$ Calcd C, 61,18, H, 6,94, N, 14,27 Hallado C, 61,10, H, 6,71, N, 14,08

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-etilamino-carbonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona, espuma Análisis para $C_{25}H_{32}N_6O_2 \cdot 0,3 H_2O$ Calcd C, 66,14, H, 7,22, N, 18,59 Hallado C, 66,13, H, 7,22, N, 18,34

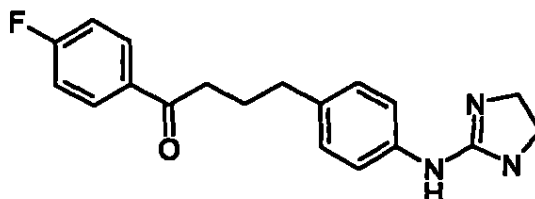
Hidrocloreuro de 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-etoxycarbonil-piperazin-1-il)-2-fluorofenil]propan-1-ona, p f 213,5-214,3°C Análisis para $C_{25}H_{31}ClFN_5O_3 \cdot 0,55 H_2O$ Calcd C, 58,43, H, 6,30, N, 13,63 Hallado C, 58,44, H, 6,17, N, 13,49

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(4-propoxycarbonil-piperazin-1-il)fenil]propan-1-ona, p f 137-139°C Análisis para $C_{26}H_{33}N_5O_3$ Calcd C, 67,36, H, 7,18, N, 15,11 Hallado C, 67,22, H, 7,13, N, 15,11

EJEMPLO 8

4-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

20



25 8a) 1-(4-Fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)-butan-1-ona

Una disolución de cloruro de 4-(4-nitrofenil)butirilo (5,4 g, 23,7 mmol) y 4-fluorobenceno (2,6 mL, 26,2 mmol) disueltos en disulfuro de carbono(25 mL) se trató con clo-

ruro de aluminio (4,1 g, 30,75 mmol) en porciones bajo atmósfera de nitrógeno. Después completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60-70°C durante alrededor de 12 horas. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo, se trató ácido clorhídrico concentrado (12 mL), y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con hidróxido sódico acuoso 1N, agua, y salmuera, se secó y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5% acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (3,81 g, 56%). El producto se utilizó en el siguiente paso.

8b) 4-(4-Aminofenil)-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)butan-1-ona (0,5 g, 1,7 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (0,06 g) en acetato de etilo (15 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente utilizando un globo de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10% acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,34 g, 78%). El producto se utilizó en el siguiente paso.

8c) 4-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluoro-fenil)butan-1-ona

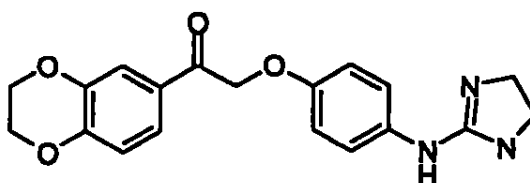
De modo similar, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1c, pero sustituyendo la 3-(4-

aminofenil)-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona por 4-(4-aminofenil)-1-(4-fluoro-fenil)butan-1-ona y prosiguiendo de forma análoga, proporcionó hidrocloreto de 4-[4-(4,5-

5 butan-1-ona, p f 171-173°C Análisis para $C_{19}H_{20}ClFN_3O$
Calcd C, 63,07, H, 5,85, N, 11,61 Hallado C, 63,21, H, 5,89, N, 11,72

EJEMPLO 9

1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-
10 imidazol-2-ylamino)-fenoxi]etanona



15

9a) 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-yl)-2-(4-nitrofenoxi)-
etanona

Una mezcla de 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-yl)etanona (1,03 g, 4,00 mmol), 4-nitrofenol (0,57 g, 4,00 mmol), y carbonato de cesio (1,63 g, 5,00 mmol) en
20 N,N-dimetilformamida seca (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría. El sólido resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del título (1,19 g, 94%).
25 El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

9b) 1-(4-Aminofenoxi)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-yl)etanona

Una mezcla de 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-2-(4-nitrofenoxi)-etanona (0,63 g, 2,0 mmol) y cloruro estannoso dihidrato (2,25 g, 10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se basificó a pH 12 con solución 1N de hidróxido sódico, y se trató con metanol (75 mL) y Celite. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se lavó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó, y la eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de aceite marrón (0,70 g, 25%). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

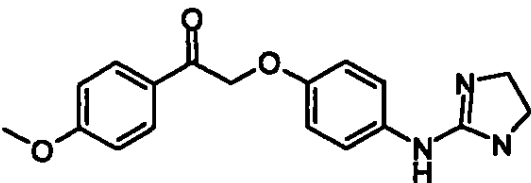
9c) 1-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-fenoxi]etanona

De modo similar, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1c, pero sustituyendo con 1-(4-aminofenoxi)-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-etanona y prosiguiendo de forma análoga se obtuvo hidrocloreuro de 1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)fenoxi]etanona, p f 108-172°C MS 354(M+1). Análisis para $C_{19}H_{20}ClN_3O_4 \cdot 0,6 H_2O$ Calcd C, 56,45, H, 5,38, N, 10,44 Hallado C, 56,86, H, 5,09, N, 9,96.

EJEMPLO 10

2-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenoxi]-1-(4-metoxifenil)etanona

5



2-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenoxi]-1-(4-metoxifenil)-etanona, p f 65,5-69,0°C, Análisis para C₁₈H₂₀ClN₃O₃ • 0,7H₂O Calcd C, 57,74, H, 5,76, N, 11,22 Hallado C, 57,69, H, 5,40, N, 10,93, se preparo de modo similar, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 9, pero sustituyendo la 2-bromo-1-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)etanona del Ejemplo 9a por 2-bromo-1-feniletanona y prosiguiendo de forma análoga

15

EJEMPLO 11

Composición para administración oral

Ingrediente	% p /p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato magnésico	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se vierten en cápsulas conteniendo 100 mg cada una, una cápsula se aproximará a la dosis diaria total

20

EJEMPLO 12

Composición para administración oral

Ingrediente	% p /p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sodio	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan utilizando un disolvente como el metanol A continuación la formulación se seca y se le da forma de comprimidos (conteniendo alrededor de 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada

EJEMPLO 13

Composición para administración oral

Ingrediente	<u>Cantidad</u>
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azucar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	q s para 100 ml

10 Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para

administración oral

EJEMPLO 14

Formulación parenteral (IV)

Ingrediente	% p /p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	qs para solución isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del agua
5 para inyección. Se añade a continuación una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la disolución isotónica. La disolución se lleva al peso final con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un
10 filtro de membrana de 0,2 micras y se empaqueta en condiciones de esterilidad.

EJEMPLO 15

Formulación para supositorios

Ingrediente	% p /p
Ingrediente activo	1,0%
Poliétilen glicol 1000	74,5%
Poliétilen glicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden conjuntamente y se mezclan en un
baño de vapor, y se vierten en moldes conteniendo 2,5 g de
15 peso total.

EJEMPLO 16

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2

Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolatum	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (hidroxil anisol butilado)	0,01
Agua	q s 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y calientan a alrededor de 60°C con agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a alrededor de 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y a continuación se añade agua q s para alrededor de 100 g

EJEMPLO 17

Formulaciones de spray nasal

Varias suspensiones acuosas conteniendo de 0,025-0,5 por ciento del compuesto activo se preparan como formulaciones de spray nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal pueden administrarse vía una bomba graduada de spray nasal suministrando típicamente 50-100 microlitros de formulación per actuación. Un horario de dosificación típico es 2-4 sprays cada 4-12 horas.

EJEMPLO 18

Ensayo por radioligando de unión a receptor de IP de plaquetas humanas *in vitro*

El ensayo de unión a receptor de IP de plaquetas humanas *in vitro* mide la fuerza de la unión por afinidad de un fármaco potencial a la diana deseada

Para cada fármaco ensayado, se determinó la concentración que produce el 50% de inhibición de la unión (IC_{50}) y la pendiente de Hill utilizando técnicas iterativas de ajuste de curvas. Si se conocía la K_d de un radioligando la constante de inhibición (K_i) de cada fármaco se determinó de acuerdo con el método de Cheng y Prusoff (1973). Para este receptor, una K_d típica utilizando las condiciones experimentales precedentes era de 1 E-8 M . Usualmente se presentaba el logaritmo negativo de la K_i (pK_i)

DISEÑO EXPERIMENTAL

Los tampones siguientes se prepararon utilizando el agua más pura disponible

Tampón de lisis 10 mM Tris-HCl, pH 7,5 a 4°C
1,0 mM EDTA (di-Na)

Tampón de ensayo 20mM Tris-HCl, pH 7,4 a 25°C
5,0 mM $MgCl_2$

Tampón de lavado 20mM Tris-HCl, pH 7,4 a 4°C
5,0 mM $MgCl_2$

1 Preparación de membrana

250 ml de Plasma Rico en Plaquetas se transfirió a tubos de centrifuga de 250 ml y se centrifugó a 6000 g durante 10 min a 20°C. A continuación los pellets se resuspen-

dieron en tampón de lisis IP y se homogeneizaron utilizando un politron (ajuste 7, ráfagas de 1x20 seg), se diluyeron hasta un volumen final de 180 ml y se centrifugaron a 40000 g durante 15 min a 4°C A continuación los pellets se re-
5 suspendieron en tampón de ensayo IP, se determinó la densidad de proteína por el método del BCA (Pierce) y se almacenaron en viales de 2,0 ml a -80 °C para su posterior uso en ensayos

Para obtener por lo menos un 80 % de unión específica,
10 se utilizaron 50 µg proteína/tubo de ensayo en un experimento de competición La concentración final de radioligando era 1 a 3E-8 M

2 Ensayo de competición

Las membranas se dejaron atemperar a temperatura ambiente y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo a la concentración apropiada Se añadieron a los tubos de ensayo en primer lugar el tampón, fármaco, radioligando, y finalmente, las membranas Los tubos de ensayo se incubaron a 25°C durante 60 min Los tubos de ensayo se filtraron
15 sobre filtros de fibra de vidrio pretratados con 0,3% PEI (GF/B) utilizando un colector de células Packard Top Count de 96 pocillos Los tubos se lavaron tres veces con 20mM Tris-HCl, 5mM MgCl₂, pH=7,4 (3 x 0,5 ml/muestra) enfriado en hielo La radioactividad unida se determinó utilizando un
20 contador de centelleo líquido

De acuerdo con este procedimiento, se ensayaron los compuestos de la presente invención y se encontró que son antagonistas del receptor de IP

EJEMPLO 19

Ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por carragenano

La actividad anti-inflamatoria/analgésica de los compuestos de la presente invención se determinó mediante el
5 ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por carragenano midiendo la inhibición de la hiperalgesia en pata inducida por carragenano en ratas, utilizando una modificación del método descrito en L O Randall y J J Selitto, *Archives of International Pharmacodynamics*, 1957, 11, 409-419, y Vinegar et al, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1969, 166, 96-103
10

Ratas Sprague-Dawley macho (130-150 g) se pesaron y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento (n=10) Para inducir hiperalgesia mecánica, las ratas se anestesiaron ligeramente con halotano y se les administró carragenano al 1% o vehículo 1 (100 µl) en la superficie plantar de la pata posterior izquierda Se administró a las ratas
15 vehículo (10 ml/kg, p o ó 1 ml/kg, i v) o compuestos de la presente invención (a 1, 3, 10, 30 y 100 mg/kg, p o) o (0,3, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg, i v) una hora antes del ensayo
20 La hiperalgesia mecánica se midió utilizando un Analgesímetro (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Italia) La pata posterior tratada con vehículo o carragenano se colocó en la cupula del aparato, con la superficie plantar hacia abajo A continuación se aplicó una fuerza incrementada constantemente a la superficie dorsal de la pata La fuerza a la que la rata retiraba su pata, forcejeaba o vocalizaba se consideró el punto final
25

Los grupos de tratamiento se compararon utilizando un análisis de varianza unidireccional sobre la fuerza de retirada de la pata (RESP). Se realizaron comparaciones dos a dos entre los grupos tratados y los grupos vehículo utilizando la estrategia LSD de Fisher el procedimiento de Dunn. Se calculó el porcentaje de inhibición de hiperalgesia mecánica para cada animal, y el valor promedio de ID₅₀ se estimó utilizando el siguiente modelo sigmoidal

$$\% \text{ inhibición} = 100 / (1 + \exp ((ID_{50} - \text{dosis}) / N))$$

donde ID₅₀ es la dosis del compuesto necesaria para inhibir la mitad de la máxima respuesta (es decir, 100% en este modelo) y N es un parámetro de curvatura

Los compuestos de la presente invención fueron activos en este ensayo

15

EJEMPLO 20

Ensayo de hiperalgesia mecánica inducida por adyuvante de Freund completo

La actividad anti-inflamatoria/analgésica de los compuestos de la presente invención puede determinarse también utilizando un modelo de dolor artrítico inducido por adyuvante en ratas, donde el dolor se evalúa a través de la respuesta del animal al apretón del pie inflamado, utilizando una modificación del método descrito en J. Hilden et al., *Dolor* 1989, 37, 229-243. La modificación incluye la evaluación de la hiperalgesia en lugar de cambios en la actividad de las neuronas de la médula espinal

Brevemente, las ratas se pesaron y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento. Para inducir hiperalge-

sia mecánica, las ratas se anestesiaron ligeramente con halotano y se administraron 100 µl de adyuvante de Freund completo o solución salina en la superficie plantar de la pata posterior izquierda Veinticuatro horas más tarde, se
5 administraron oralmente agua (vehículo) o compuestos de la presente invención a las ratas una hora antes del ensayo La hiperalgesia mecánica se midió utilizando un Analgesímetro (UGO BASILE, Biological Research Apparatus, Comerio, Italia) La pata posterior tratada con solución salina o
10 carragenano se colocó en la cupula del aparato, con la superficie plantar hacia abajo A continuación se aplicó una fuerza incrementada constantemente a la superficie dorsal de la pata, y la fuerza a la que la rata retiró su pata, forcejeó o vocalizó se consideró el punto final Los grupos
15 de tratamiento se compararon utilizando un análisis de varianza unidireccional sobre la fuerza de retirada de la pata El porcentaje de inhibición se calculó para cada animal en la forma

$$100 \times ((c/d - c/v) + (s/v - c/v))$$

20 donde c/d es la fuerza de retirada de la pata para la pata tratada con carragenano en un animal al cual se ha administrado farmaco, c/v es la fuerza de retirada de la pata para la pata tratada con carragenano en un animal al cual se ha administrado vehículo, y s/v es la fuerza de retirada de la
25 pata para la pata tratada con solución salina en un animal al cual se ha administrado vehículo La significación se determinó utilizando el test de la t de Student

Los compuestos de la invención fueron activos en este

125
122

ensayo

EJEMPLO 21

Inhibición de las contracciones de la vejiga inducida por
distensión isovolumétrica de la vejiga en ratas

5 La inhibición de las contracciones de la vejiga se de-
terminó mediante un ensayo que utiliza una modificación del
método descrito en C A Maggi et al , *J Pharm and Exper*
Therapeutics, 1984, 230, 500-513

Brevemente, ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) se
10 pesaron y asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento
Se insertó un catéter a través de la uretra hasta la vejiga
para inducir contracciones de la vejiga, y se infundió una
solución salina (5 mL) templada En alrededor del 30% de
los animales se produjeron contracciones rítmicas Los com-
15 puestos de la invención (0,1, 0,3 ó 1 mg/kg) se administra-
ron por vía intravenosa al inicio de las contracciones rít-
micas regulares A continuación se midieron los efectos
sobre las contracciones rítmicas

Los compuestos de la presente invención fueron activos
20 en este ensayo

EJEMPLO 22

Inhibición de contracciones inducidas por volumen en ratas

La inhibición de las contracciones de la vejiga se de-
terminó mediante un ensayo que utiliza una modificación del
25 metodo descrito en S S Hegde et al , *Proceedings of the*
26th Annual Meeting of the International Continence Society
(Agosto 27-30) 1996, Abstract 126

Ratas Sprague-Dawley hembra se anestesiaron con uretano y se instrumentaron para la administración intravenosa de fármacos y, en algunos casos, medida de la presión arterial, ritmo cardiaco y presión intra-vejiga. El efecto de los compuestos ensayados sobre las contracciones de la vejiga inducidas por volumen se determinó en grupos separados de animales. Se indujeron contracciones reflejas de la vejiga inducidas por volumen llenando la vejiga con solución salina. Los compuestos ensayados se administraron por vía intravenosa de forma acumulativa a intervalos de 10-minutos. Se administró atropina (0,3 mg/kg, iv) al final del estudio como control positivo.

Los compuestos de la presente invención fueron activos en este ensayo.

15 EJEMPLO 23

Reversión de la hipotensión inducida por endotoxinas en ratas

El shock séptico, denominado algunas veces shock endotóxico, es causado por la presencia de agentes infecciosos, en particular endotoxinas bacterianas, en el torrente sanguíneo y se caracteriza por hipotensión y disfunción de órganos. Muchos síntomas del shock séptico, en particular, la hipotensión, son inducidos en la rata por administración de endotoxinas bacterianas. La capacidad de un compuesto para inhibir la hipotensión inducida por endotoxinas es por tanto predictiva de la utilidad del compuesto en el tratamiento del shock séptico o endotóxico.

La actividad de los compuestos de la invención en el

tratamiento del shock séptico o endotóxico se determinó midiendo la reversión de la hipotensión inducida por endotoxinas en ratas, utilizando una modificación del método descrito en M Giral et al , *British Journal of Pharmacology*, 1969, 118, 1223-1231

Brevemente, ratas adultas (>200 g) se anestesiaron con un anestésico de inhalación y se canularon las arterias y venas femorales para la inserción de transductores de presión sanguínea y tubos de administración de fármacos, respectivamente. Se colocaron en contenedores Mayo cuando estaban todavía bajo la influencia del anestésico. Después de la recuperación de la anestesia y estabilización del ritmo cardíaco y la presión sanguínea (que típicamente requirió alrededor de 30 minutos), se administró por vía intravenosa endotoxina (50 mg/kg *E coli* y 25 mg/kg *Salmonella*). Se monitorizaron los cambios en la presión sanguínea y el ritmo cardíaco. Después de una hora, se administraron también por vía intravenosa los compuestos de la presente invención o vehículo, y se monitorizaron de forma continua los parámetros cardiovasculares durante las siguientes tres horas. Las respuestas se representan como el porcentaje de retorno a la presión sanguínea diastólica inicial. La significación se determinó utilizando el test de la t de Student.

Los compuestos de la presente invención fueron activos en este ensayo.

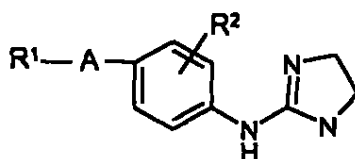
Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de los mismos, debe entenderse por aquellos con experiencia en el campo

que pueden efectuarse diversos cambios y sustituir
equivalentes sin alejarse del verdadero espíritu y ámbito
de la invención Además, pueden realizarse muchas
modificaciones para adaptar una particular situación,
5 material, composición de un material, proceso, paso o pasos
de un proceso, al espíritu y ámbito objetivo de la presente
invención Todas estas modificaciones se entiende que están
dentro del ámbito de las reivindicaciones que se adjuntan

Reivindicaciones

1 Un compuesto de fórmula general

5



(I)

en donde

10 R¹ es un anillo opcionalmente sustituido,
 en donde R¹ está opcionalmente sustituido por uno,
 dos, o tres sustituyentes seleccionados indepen-
 dientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, anillo,
 ariloxi, aralquilo, halógeno, halógenoalquilo,
 15 hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, cicloalquilo,
 amino, alquilamino, dialquilamino, metilendioxi,
 etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente susti-
 tuido,

R² es hidrogeno, (C₁₋₆)-alquilo, o halógeno,

20 A es -C(O)-(CH₂)_n- o -C(O)-CH₂-O-, y

el subíndice n es un entero de 2 a 6 inclusive,

o un isomero individual, mezcla racémica o no racémica de
 isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato
 de los mismos

25 2 El compuesto de la reivindicación 1 en donde A es -
 C(O)-(CH₂)_n- y n es 2

3 El compuesto de la reivindicación 2 en donde R¹ es
 anillo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres susti-

tuyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido

4 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R¹ es
5 fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido

5 El compuesto de la reivindicación 4 en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o
10 alcoxilo

6 El compuesto de la reivindicación 5, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,
15 que es

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona,
1-(2,4-difluorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
20 1-(4-clorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
1-(2,4-diclorofenil)-4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,
4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(fenil)propan-1-ona, ó
25 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona

7 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R¹ es

fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo opcionalmente sustituido o halógeno

8 El compuesto de la reivindicacion 7 en donde R¹ es
5 fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido, cloro, o fluoro

9 El compuesto de la reivindicacion 8, o un isomero
10 individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que es

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,

15 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etilamino-carbonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona,

20 4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etoxi-carbonil)piperazin-4-il-2-fluorofenil]propan-1-ona,

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(metano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona, ó

4-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(n-propano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona

25 10 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R² es hidrogeno

11 El compuesto de la reivindicacion 1 en donde A es -C(O)-CH₂-O-

12 El compuesto de la reivindicación 11 en donde R¹ es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, arilo, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 12 en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, arilo, aralquilo, halógeno, etilendioxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, o piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido

14 El compuesto de la reivindicación 13 en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxilo o etilendioxi

15 El compuesto de la reivindicación 14 en donde R² es hidrogeno

16 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

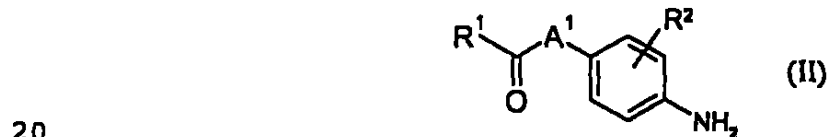
17 La composición farmacéutica de la reivindicación 18 en donde el por lo menos un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 es adecuado para su administración a un sujeto que tenga un estado patológico que es aliviado por tratamiento con un antagonista del receptor de IP

18 Un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento o prevencion de un estado patológico

19 El uso de un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado patológico que es aliviado por tratamiento con un antagonista del receptor de IP

20 El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el estado patológico esta asociado con dolor, inflamación, estados patológicos del tracto urinario, estados patológicos respiratorios debidos a alergias o asma, formación de edema, o enfermedades vasculares hipotensivas

21 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de formula

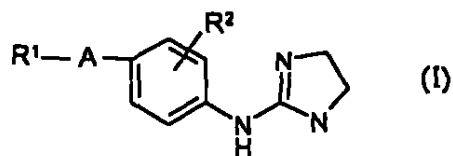


en donde A¹ es -(CH₂)_n- o -CH₂O-, y R¹, R² y n son como se ha definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno, para proporcionar un compuesto de

fórmula



5

en donde R¹, R² y A se definen como en la reivindicación 1,
y, si se desea,

convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuti-
camente aceptable

10

22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 15 siempre que se prepare por un proceso
como el reivindicado en la reivindicación 21 o por un meto-
do equivalente

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 062-2003
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

=====

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**A TODOS AQUELLOS QUE LLEGAREN A LEER EL CONTENIDO DE ESTE
DOCUMENTO**

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

19 de Octubre de 2001

Mediante este documento se certifica que anexo al presente se encuentra una fiel copia de los Registros de esta Oficina de un Documento Inscrito el 11 de Diciembre de 2000

Por autoridad del

COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

(Firma)

E. BORNETT

Funcionario Encargado de Certificaciones

(Sello Dorado con cinta): **OFICINA DE MARCAS Y PATENTES * ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA**

=====

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del 97 Min. Justicia

CARÁTULA SOLICITUD INSCRIPCIÓN**SOLO PATENTES**

Para el Honorable Comisionado de Marcas y Patentes: Favor inscribir los documentos originales anexos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de Cedente(s):

Alam Jahangir

2. Nombre y dirección de cesionario(s):

SYNTEX (U.S.A.) LLC

3401 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Naturaleza de la Transferencia:

X Cesión

Fecha de Suscripción de Cesión: 8 de Diciembre de 2000

4. Número Solicitud o Número Patente:

A. Solicitud de Patente No.(s)

Serie No. 60/248.888

Caso Abogado No. R0058A-PRO

B. No.(s) Patente

5. Nombre y dirección de parte a quien debe enviarse correspondencia:

Nombre: ROHAN PERIES

Dirección: ROCHE BIOSCIENCE

DEPARTAMENTO LEGAL PATENTES M/S A2-250

3401 HILLVIEW AVE.


ANGELITA PULIDO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del 97 Min. Justicia

137
134

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Número total de solicitudes involucradas: UNA

7. Total Tasa (37 CFR 3.41).....\$40.00

X Se autoriza descontar de cuenta de depósito

8. Número Cuenta de Depósito:

18-1700

9. Declaración y firma

Hasta donde tengo conocimiento, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia anexa es una copia fiel del documento original.

Rohan Peries. Registro No. 35.752 (Firma ilegible) 12/8/00

Nombre de Signatario

Firma

Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento (4)

PATENTE

RIEL: 011160 MARCO: 0680

CESIÓN

CONSIDERANDO, Yo, Alam Jahangir ("Cedente") domiciliado en la dirección abajo indicada, he inventado cierto objeto titulado:

"Derivados de Fenil Cetona Sustituídos como Antagonistas IP" (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente US No. 60/248.888, presentada el 14 de Noviembre de 2000, para Cartas de Patente de los Estados Unidos de América (la "Solicitud").


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del/97 MinJusticia

Y CONSIDERANDO que Syntax (U.S.A.) LLC, una sociedad de Delaware, con dirección en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntax"), desea perfeccionar su derecho sobre la invención y sobre las Cartas de Patente(s) que se obtendrán sobre la misma desde los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros diferentes al mismo;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una buena y valiosa contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, el Cedente reconoce el Interés de Syntax sobre la invención y por el presente cede a Syntax para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros diferentes al mismo todos sus derechos, título e Interés, incluyendo todos los derechos bajo el Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial, sobre la invención tal y como se describe y reivindica en la solicitud de patente US No. 60/248.888 o sobre cualquier solicitud(es) de patente(s) posterior presentada bajo 35 U.S.C. 5111(a), que reivindique beneficios de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. 5119(a) o 35 U.S.C. 5120, o sobre cualquier continuación, continuación en parte, solicitud de trámite continuado, divisional, sustituta, re-expedición, reexaminación, o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en cualquier país diferente de los Estados Unidos de América; la invención, la solicitud y las Cartas de Patente(s) que pertenezcan a Syntax, sus sucesores, signatarios y representantes legales, por la vigencia total para la cual dichas Cartas de Patente(s) sean concedidas.

El Cedente por el presente declara que tiene el pleno derecho a transferir todo el interés cedido en el presente y que no ha suscrito y no suscribirá ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente.


ANGELA A. PUELLO MAYORGA
Traductor ó Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 Min.Justicia

El Cedente adicionalmente acuerda suscribir y otorgar a solicitud y sin demora injustificada a Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos los documentos legales necesarios o requeridos para realizar esta cesión y para perfeccionar la titularidad de la invención, la Solicitud y las Cartas de la(s) Patente(s) y de todas las patentes extranjeras y las solicitudes que reivindiquen prioridad respecto de la misma.

El Cedente adicionalmente acuerda colaborar y participar en cualquier proceso legal o administrativo y suscribir todos los documentos legales necesarios o requeridos por Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y exigir la protección de la patente sobre la invención en todos los países, siempre y cuando Syntex reembolse al Cedente todos los gastos incurridos en este sentido por parte del Cedente.

La cesión entrará en vigencia a partir de la fecha más próxima entre la fecha de suscripción de este documento o la fecha de presentación asignada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos a la solicitud de patente US No. 60/248.888, tal y como se indique en el Recibo de Radicación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y lo acepto, tal y como se indica con mi firma a continuación.

Firma (Firma ilegible)

Fecha 12/8/2000

Alam Jahangir

3655 Valley Ridge Lane, San Jose, California 95148


ANGELA M. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS EFECTOS

Estado de California } ss.

Condado de Santa Clara }

El 12 de Diciembre de 2000, ante mí, Christina G. Myers, Notario Público, compareció personalmente Alam Jahangir, conocido personalmente por mí como la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento anexo y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición de autorizado y que a través de su firma en el instrumento, la persona o entidad a nombre de quien actuó suscribió este documento.

EN TESTIMONIO mi firma y sello oficial.

(Firma ilegible)

Sello: CHRISTINA G. MYERS, * Comisión # 1127435 * Notario Público – California

*Condado de Santa Clara * Mi Comisión expira el 27 de Febrero de 2001

OPCIONAL**Descripción Del Documento Anexo**

Título o Tipo de Documento: Cesión de solicitud de patente US 60/248.688

Número de páginas 2

Capacidad del SignatarioX Individual

Angela A. Puleo Mayorga
ANGELA A. PULEO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del 97 MinJusticia

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DE 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por E. Barnett
3. actuando en su capacidad de Funcionario Encargado de Certificaciones
4. posee el sello/estampilla de Oficina de Marcas y Patentes

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. El dos de Noviembre de 2001
7. Por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Número 02002121-12
9. Sello/Estampilla:
(Sello en Relieve): DEPARTAMENTO DE ESTADO * ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

10. Firma: (firma)

Sonya N. Johnson

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 15 de Abril de 2003


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del 97 Min.Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

920595
19-03000-4
EXAMENADA ADICIONAL EN EL
DOCUMENTO PRESENTADO
LAS FOLIOS...

HA SE ASOME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

201 APR 11 A 10:52

DE LA SECRETARIA DE
SANTIALE E. GONZALEZ D.C.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

139

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the second of November, 2001

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02002121-12

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson



Case 20807 143
Columbia
assignment I 140



A 488648

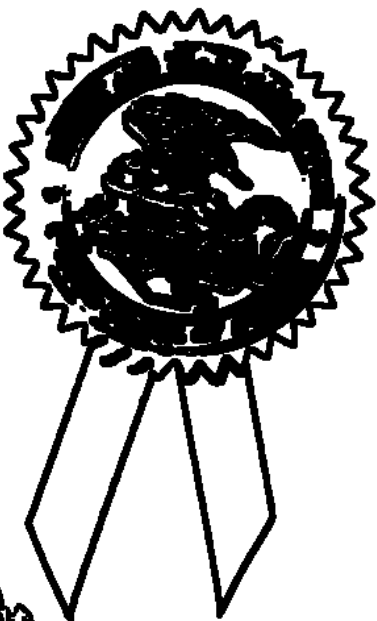
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 19, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
December 11, 2000.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

E. Bornett
E. BORNETT
Certifying Officer

Form PTO-1080
1-3-98RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Alam Jahangir

2. Name and address of receiving party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 943043. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

(1) 08-Dec-2000

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/248,888

Attorney Docket No. R0068A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES

Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/B A2-260
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Rohan Peries Reg. 35,782

Name of Person Signing

Signature

12-8-00

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and documents: (4)

Wak:11312401
700003220PATENT
REEL: 011160 FRAME: 0680

345
142ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Alam Jahangir ("Assignor") having the respective address indicated below, have invented certain subject matter entitled:

"Substituted-Phenyl Ketone Derivatives As IP Antagonists" (the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No.60/248,888, filed November 14, 2000, for Letters Patent of the United States of America (the "Application").

AND WHEREAS, Syntex (U.S.A.) LLC., a corporation of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor acknowledges Syntex's interest in the Invention and hereby assigns to Syntex for the United States of America and all countries foreign thereto all his rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/248,888, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntex, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor hereby covenants that he has the full right to convey the entire interest assigned herein and has not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignor further covenants to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntex, its successors, assigns and legal representatives, all lawful

ASSIGNMENT

documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto,

Assignor further covenants to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntex, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the invention in all countries, provided that Syntex reimburses Assignor for any expenses incurred therewith by Assignor.

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No. 60/248,888, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature

Alam Jahangir

3655 Valley Ridge Lane, San Jose, California 95148

Date

12/8/2000

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

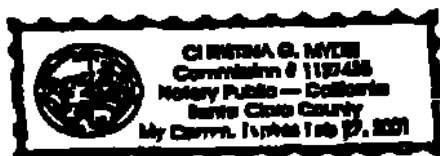
County of Santa Clara

}

On 12-Dec-2000, before me, Christina G. Myers, Notary Publicpersonally appeared, Alan Jahaguir

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Christina G. Myers
 Notary Public

Printed Name of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and replacement of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 for U.S. patent application 60/248,888Document Date: _____ Number of Pages: 2Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☒ Individual☐ Corporate Officer — Title(s): _____☐ Partner — ☐ Limited ☐ General☐ Attorney in Fact☐ Trustee☐ Guardian or Conservator☐ Other: _____Signer is Representing: Self

RECORDED: 12/11/2000

PATENT
 REEL: 011160 FRAME: 0683

(State only)
Columbia 271889

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 063-2003
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**A TODOS AQUELLOS QUE LLEGAREN A LEER EL CONTENIDO DE ESTE
DOCUMENTO**

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

19 de Octubre de 2001

Mediante este documento se certifica que anexo al presente se encuentra una fiel copia de los Registros de esta Oficina de un Documento inscrito el 12 de Abril de 2001

Por autoridad del

COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

(Firma)

E. BORNETT

Funcionario Encargado de Certificaciones

(Sello Dorado con cinta): **OFICINA DE MARCAS Y PATENTES * ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA**


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

=====

CARÁTULA SOLICITUD INSCRIPCIÓN

SOLO PATENTES

Para el Honorable Comisionado de Marcas y Patentes: Favor inscribir los documentos originales anexos o copia de los mismos.

1. Nombre y dirección de Cedente(s):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Nombre y dirección de cesionario(s):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASILEA, SUIZA

3. Naturaleza de la Transferencia:

X **Cesión II**

Fecha de Suscripción de Cesión: 11 de Abril de 2001

4. Número Solicitud o Número Patente:

A. Solicitud de Patente No.(s)

Serie No. 60/248.888, presentada el 14 de Noviembre de 2000

Caso Abogado No. R0059A-PRO

B. No.(s) Patente

5. Nombre y dirección de parte a quien debe enviarse correspondencia:


ANGELA A. PULEJO MAYORGA
Traductor ó Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/87 MinJusticia

Nombre ROHAN PERIES

Dirección ROCHE BIOSCIENCE

DEPARTAMENTO LEGAL PATENTES M/S A2-250

3401 HILLVIEW AVE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6 Número total de solicitudes involucradas UNA

7 Total Tasa (37 CFR 3.41). \$40.00

X Se autoriza descontar de cuenta de depósito

8 Número Cuenta de Depósito

18-1700

9 Declaración y firma

Hasta donde tengo conocimiento, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia anexa es una copia fiel del documento original

Rohan Peres, Registro No. 35.752 (Firma ilegible) 4/12/01

Nombre de Signatario

Firma

Fecha

Numero total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento (3)

PATENTE

RIEL 011494 MARCO 0952

=====


ANGELA A. PULEGIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 0177 del/97 MinJusticia

CESIÓN II

SYNTEX (U S A) LLC (Cedente), una sociedad del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo salvo los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención descrita y reivindicada en una solicitud de Patente de los Estados Unidos No US 60/248 888, presentada el 14 de Noviembre de 2000, titulada

"DERIVADOS DE FENIL CETONA SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS IP"

por Alam Jahangir,

así como sobre cualquier solicitud(es) posterior(es) en todos los países del mundo, salvo los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) posterior(es) que reivindiquen esta solicitud No 60/248 888 como prioridad. En relación con la invención y todas esas solicitudes de patente, nacionales o extranjeras, sobre dicha invención, se suscribió el 8 de Diciembre de 2000 por parte de Alam Jahangir una cesión de todo derecho, título e interés sobre las mismas, para todo el mundo, a favor de la Cedente.


ANGELITA PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 0177 del/97 Min.Justicia

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una buena y valiosa contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Republica Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Republica de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistan, Republica Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

La Cedente expresamente cede a la Cesionaria el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo salvo Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de la(s) solicitud(es) de patente Estadounidense(s) cedidas por la Cedente bajo esta Cesión. La Cedente acuerda suscribir cualquier cesión(es) adicional(es) y cualquier escrito así como ejecutar cualquier acto adicional necesario para permitir a la Cesionaria el goce de todos los derechos de la presente Cesión.

Palo Alto, California, EUA

Fecha 11 de Abril de 2001


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 0177 del/97 MinJusticia

SYNTEX (U S A.) LLC

Por. (Firma)

Nancy M. Cohen

Vicepresidenta

=====

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 11 de Abril de 2001, ante mí, Iris Weisse, Notario Público, compareció personalmente Nancy M. Cohen, conocida personalmente por mí como la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento anexo y reconoció ante mí que suscribió el mismo en su condición autorizada y que a través de su firma en el instrumento, la persona o entidad a nombre de quien actuó suscribió este documento.

EN TESTIMONIO mi firma y sello oficial.

(Firma Ilegible)

Sello: IRIS WEISE, * Comisión # 1288035 * Notario Público -- California *Condado de Santa Clara * Mi Comisión expira el 22 de Diciembre de 2004

=====


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del 97 MinJusticia

APOSTILLA**(CONVENCIÓN DE LA HAYA DE 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

- 1 País Estados Unidos de América
Este documento publico
2 ha sido firmado por E. Bornett
3 actuando en su capacidad de Funcionario Encargado de Certificaciones
4 posee el sello/estampilla de Oficina de Marcas y Patentes

CERTIFICADO

- 5 En Washington, D C
6 El dos de Noviembre de 2001
7 Por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8 Numero 02002121-13
9 Sello/Estampilla
(Sello en Relieve) DEPARTAMENTO DE ESTADO * ESTADOS UNIDOS
DE AMÉRICA

10 Firma (firma)

Sonya N Johnson

=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del
Traductor para su confrontación, a la cual me remito

Bogotá, D C 15 de Abril de 2003


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 0177 del/97 MinJusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

020597
COTA FICHA APARECE EN EL
DOCUMENTO INMEDIATO EN LA
LAS FIRMAS DE LOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 APR 18 4 10:53

JEFE DE CALIFICACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

APOSTILLE

152

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the second of November, 2001

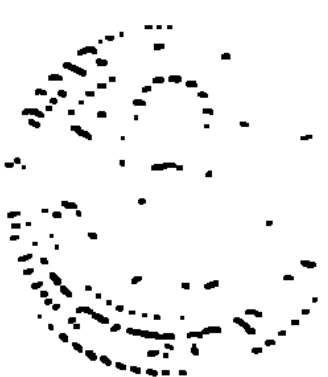
7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02002121-13

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson
Sonya N. Johnson



Case 20807
Columbia 186
assignment II
153

A 480649

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 19, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 12, 2001



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

E. Bornett
E BORNETT
Certifying Officer

157
154

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

APR 12 '01

12:33 No.005 P.02

Form PTO-1005

1-0-00

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASEL, SWITZERLAND

3. Nature of conveyance:

☒ ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment:

April 11, 2001

4. Application number(s) or patent number(s):

Attorney Docket No. R0058A-PRO

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. Serial No. 60/246,888, filed November 14, 2000

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES
Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

ROHAN PERIES REG. NO. 36,752

Name of Person Signing

Signature

Date

4-12-01

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

From: Fax #650/ 855-5322

To: Fax # 703/ 306-5995

110901 v1

700004851

PATENT

REEL: 011494 FRAME: 0952

158
155

BIOSCIENCE PAT

ID 6508555322

APR 12 '01 12 33 No 005 P 03

Country _____
Busel Ref No 20807

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U S A) I L C (Assignor) a corporation of the State of Delaware, United States of America having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basel, Switzerland

all of its right title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent U S Serial No 60/248,888 filed November 14, 2000 entitled

"SUBSTITUTED-PHENYL KETONE DERIVATIVES AS IP ANTAGONISTS"

by Alam Jahangir,

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No 60/248,888 as priority In respect of the invention and all such patent applications domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor was executed on December 8 2000 by Alam Jahangir

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

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

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U S patent application(s) assigned by

Case No R0059A-PRO
Doc #112590

Page 1 of 2

USPN 60/248,888

PATENT
REEL 011494 FRAME 0953

289
156

THE BIDSCIENCE PAT ID 6508555322

APR 12 '01 12 34 No 005 P 04

Ref 20867

ASSIGNMENT 11

Assignor in this present Assignment Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Palo Alto, California U S A

SYNTEX (I S A) I I C

Date

April 11, 01

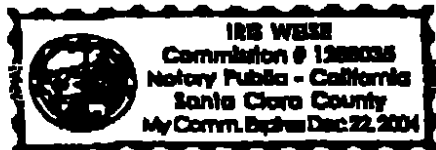
By Nancy M. Cohen
Nancy M. Cohen
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss
County of Santa Clara)

On April 11, 2001, before me, Iris Weise, Notary Public personally appeared Nancy M. Cohen, personally known to me to be the person whose name is subscribed in the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument

WITNESS my hand and official seal



Iris Weise

Case No RU059A PRO
Doc #112590

Page 2 of 2

US5N 60/24R,88R

RECORDED 04/12/2001

PATENT
REEL 011494 FRAME 0964

(State only)
Colombia 271889

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()

- 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

ANDREA POSSE

Fecha

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

①

SOLICITUD DE



Corrección de Error Material



Modificación a una Solicitud

②

S LICITANTE

Nombre **F HOFFMANN-LA ROCHE AG**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

Dirección **124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle Suiza**

Teléfono **3 264270**

Fax **6069701**

E-mail **jilco@lloredacamacho.com**

Domicilio **Suiza**

IDENTIFICACION

CC ☐

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección **Calle 72 No 5-83 5º Piso**

Teléfono **3 264270**

Fax **6 069701**

E-mail **jilco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

CC ☒

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número **17.159 681 TP10 784**

④

Número de expediente

03-038.967

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada corrección de algunos errores de transcripción

⑥

Comprobante de pago No 02-86 339 y 03-28 580

Fecha 24-12-02 y 24-04-03

⑦

Anexos



Comprobante de pago de la tasa



Poderes, si fuere el caso,

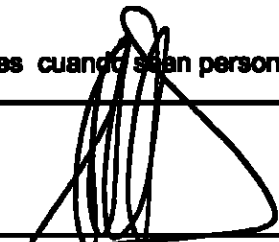


Certificado de existencia y representación legal de las partes cuando sean personas jurídicas

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA



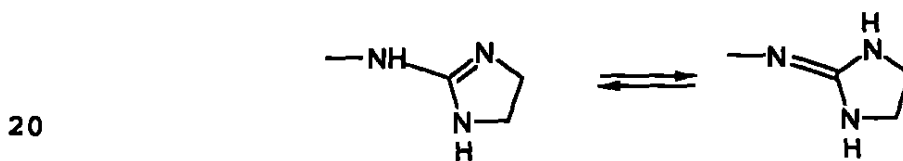
CC 17 159 681 TP 10 784

clatura sistemática IUPAC Sin embargo, como una adherencia estricta a estas recomendaciones resultaría en cambios sustanciales de nombre al cambiar un unico sustituyente, los compuestos se han nombrado de una forma que mantiene una
5 coherencia de nomenclatura para la molécula básica

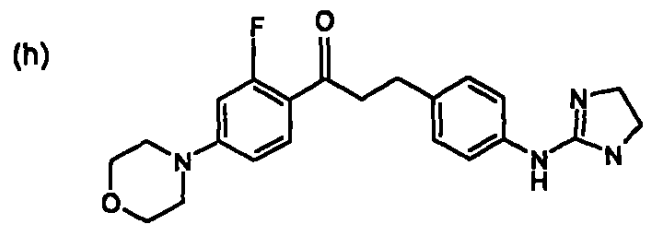
Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en donde A es -C(O)-(CH₂)₂-, R¹ es 4-fluorofenilo, y R² es hidrógeno, se denomina 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)fenil-1-(4-fluoro-fenil)propan-1-ona

10 Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en donde A es -C(O)-CH₂O-, R¹ es 4-metoxi-fenilo, y R² es hidrógeno, se denomina 2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)fenoxi]-1-(4-metoxifenil)etanone

Como es bien conocido en el campo, el grupo imidazolin-2-il-amino en compuestos tales como los compuestos de
15 Fórmula I está en equilibrio tautomerico con el grupo imidazolin-2-ilideneamino



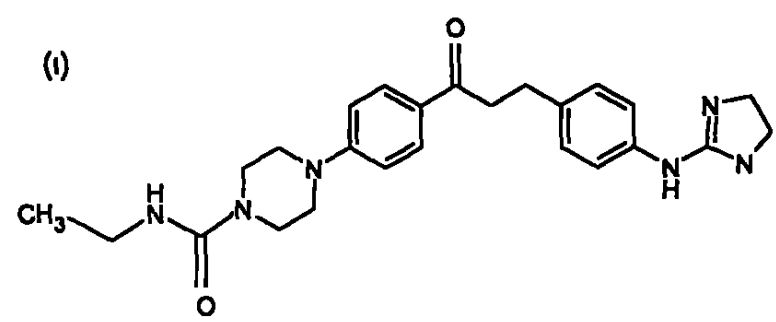
Por conveniencia, todos los compuestos de Fórmula I se muestran como si tuvieran la estructura imidazolin-2-il-amino, pero debe entenderse que se supone que los compues-
25 tos de ambas formas tautoméricas estan dentro del ambito de la invencion



5

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,

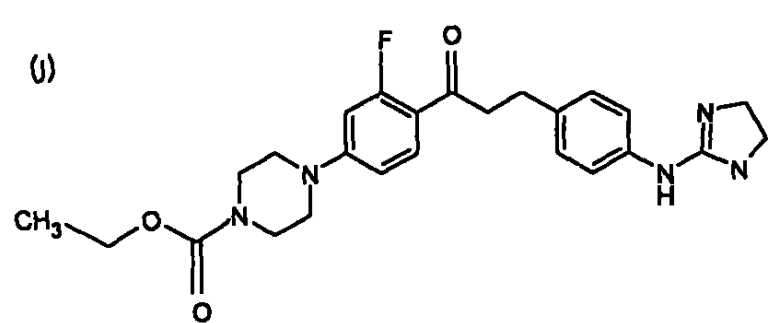
10



15

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(etilamino-carbonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona,

20

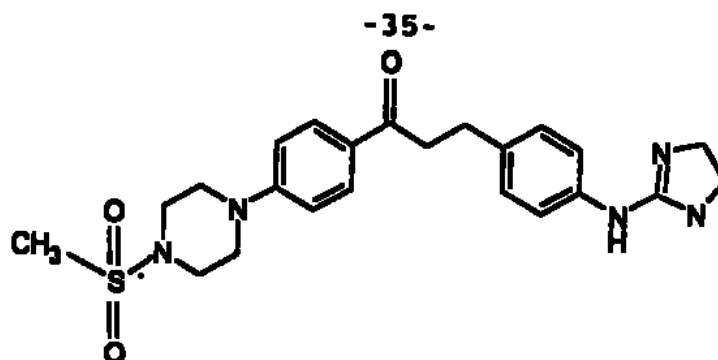


25

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(etoxicarbonil)-piperazin-4-il-2-fluorofenil]propan-1-ona,

o

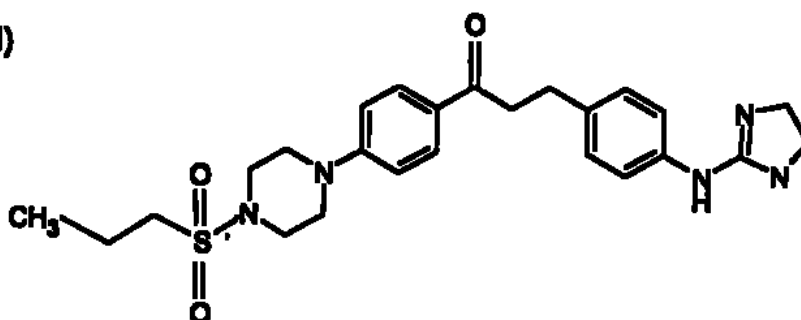
(k)



5

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(metanosulfonil)-piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona, o

(l)



10

15 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) fenil]-1-[4-(n-propanosulfonil)-piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona.

Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante los métodos expuestos en los esquemas de reacción ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

20

Los materiales de partida y reactivos utilizados para preparar estos compuestos son generalmente o bien disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en el campo, siguiendo procedimientos expuestos en referencias como *Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; *Rodd, Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y *Organic*

25

tuyentes seleccionados independientemente entre (C₁₋₆)-alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aralquilo, halógeno, etilendioxi, o heterociclilo opcionalmente sustituido

4 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R' es
5 fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido

5 El compuesto de la reivindicación 4 en donde R' es
fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o
10 alcoxilo

6 El compuesto de la reivindicación 5, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,
15 que es

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona,

1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,

20 1-(4-clorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,

1-(2,4-diclorofenil)-3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]propan-1-ona,

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(fenil)propan-1-ona, o
25

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona

7 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R' es

fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo opcionalmente sustituido o halógeno

8 El compuesto de la reivindicación 7 en donde R¹ es fenilo sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido, piperazin-4-ilo opcionalmente sustituido, cloro, o fluoro

9 El compuesto de la reivindicación 8, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que es

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,

15 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)propan-1-ona,

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etilamino-carbonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona,

20 3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(etoxi-carbonil)piperazin-4-il-2-fluorofenil]propan-1-ona,

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(metano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona, ó

3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)fenil]-1-[4-(γ -propano-sulfonil)piperazin-4-ilfenil]propan-1-ona

25 10 El compuesto de la reivindicación 3 en donde R² es hidrogeno

11 El compuesto de la reivindicación 1 en donde A es -C(O)-CH₂-O-



167
164

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

VIT 800176087 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 86,339
FECHA DICEMBRE 24 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03020967 00000001 Folios 10
Fecha (MM) 2002-05-21 16:21:58
Trámite : 011 PLI-PRIMI 379 FASE NULI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
LLORCA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	78,000 00
		TOTAL	\$ 78,000 00

CON SETENTA Y OCHO 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

168
165

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 03038967 00000001 Folios: 10
Fecha (AMB) 2003-05-21 16:21:58
tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NALCI 329 CAMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 28,990
FECHA : ABRIL 24 DE 2003

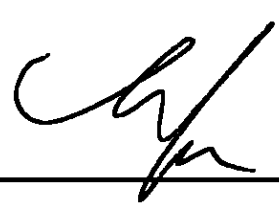
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	RECIBO DE CAJA			28577	24/04/2003	60,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
40	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	4 000 00
		TOTAL	\$ 4,000 00

SON CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



Folio 169

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
F HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No	03-038967
	Solicitud Internacional	PCT/EP01/12776
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	1157
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 NOV 2023


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202054