



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-51551

54 TITULO

DERIVADOS DE [6,7-DIHIIDRO-5H-IMIDAZO(1,2-a)IMIDAZOL-3-SULFONILAMINO]

PROPIONAMIDA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América.

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén.

22 BOGOTA, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05251551 00003000 Folios: 126
Fecha (AMB): 2005-05-26 16:39:14
Tramite : 311 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-05-06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMACEUTICALS, INC**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, Connecticut 06877,
Estados Unidos de América
Domicilio: Ridgefield, Connecticut,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Terence Alfred KELLY**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América
3. **Rene Marc LEMIEUX**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

2. **Jin Mi KIM**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/033865

Fecha: 27 de Octubre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/041827 A2

Fecha: 21 de Mayo de 2004

6

Título (54)

DERIVADOS DE [6,7-DIHIDRO-5H-IMIDAZO[1,2- α]IMIDAZOL-3-SULFONILAMINO]-
PROPIONAMIDA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

A61K 31/416A.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

30 de Octubre de 2002

(31) Número de Solicitud

60/422.446

9

Comprobante de pago No.: 05-35,932

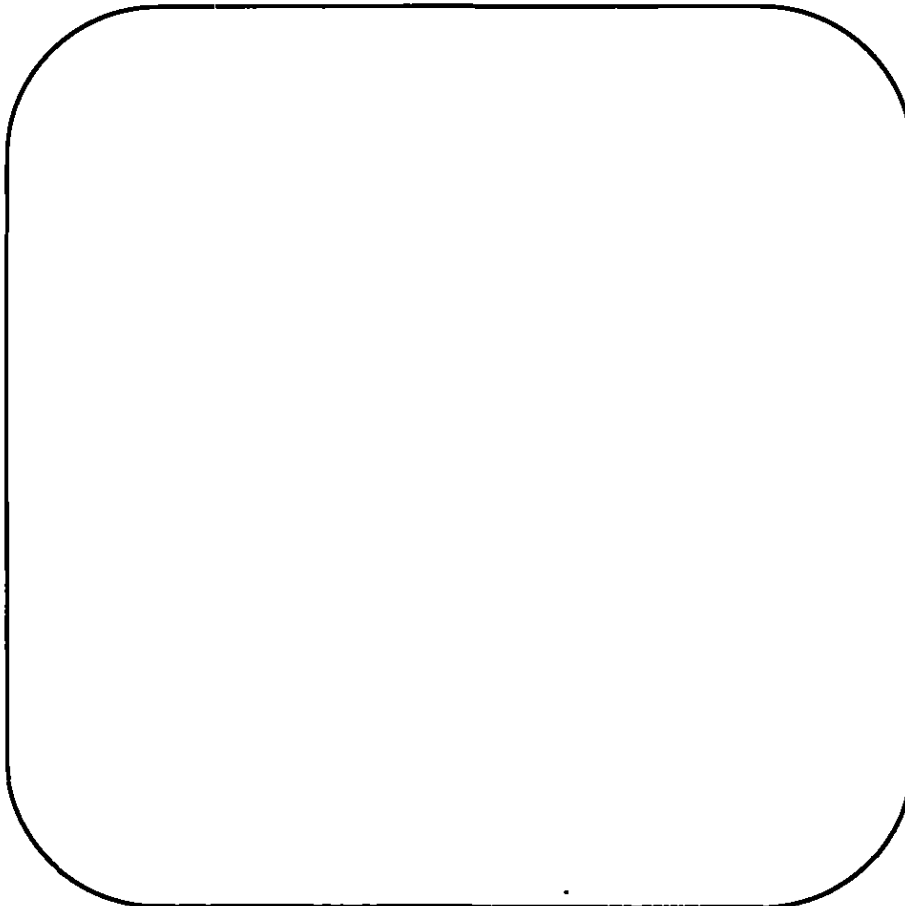
Fecha: 16 de mayo de 2005

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

ABOGADOS

OFICINA SUKIMBI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

01612

0569

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

of/domiciliado (s) en 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, Connecticut 06877, United
States of America,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir, notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo; de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento definitivo, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos), poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen, ante, cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas (de fábrica) colectivas, defensivas, de servicios, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following appointees shall take his place. When the above-named representative or principal representative, or of the first or second alternates, in their turn ceases, the representation shall continue in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to any of the above-named attorneys-at-law as hereinbefore may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy 29th

day of August, 1996

In/en Ridgefield, Connecticut USA

Signature

Dr. Robert P. Raymond

Firma

Chief Patent Counsel

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

CAVELIER ABOGADOS

WITODERE-3 (MINUTA N° 12.1.2.6 USA)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 días del mes de AGOSTO de 19 96
ante mí, Notario Público de Connecticut, EE.UU.
compareció(eron) personalmente Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) dió fe de conocer y me consta que es(son)-la(n)-la
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

MARY ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 29 de Agosto de 19 96
compareció(eron) ante mí
Dr. Robert P. Raymond

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS
INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

ESCRITURA DE LA SOCIEDAD, ESTATUTOS Y VARIOS
RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA, BIL-071
de fecha 29 de noviembre de 1984.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut
06877, Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) DR. ROBERT P. RAYMOND

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Ridgefield

Estado Connecticut, EE.UU.

Hoy 29 Agosto de 19 96

Notario Público — Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 29 day of August 19 96
before me, a Notary Public of Connecticut, USA
personally appeared Dr. Robert P. Raymond

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

MARY ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 29 day of August 19 96
appeared before me
Dr. Robert P. Raymond

who(n) I know personally and who(n) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company

named BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Corporate Laws and various, board
resolutions, BIL-071 dated November 29, 1984.

25 MAY 2005

That the above documents duly prove the following:

2.1. That BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,
INC.
is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut
06877, United States of America.

2.3. That the purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Dr. Robert P. Raymond

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Ridgefield

State Connecticut, USA

This 29th day of August 19 96

Notary Public — Notary Public

MARY ELLEN M. DEVLIN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2000

* Documents must be identified with date and origin.

STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD

RIDGEFIELD

I, Barbara Serfilippi, Clerk of the Town of Ridgefield

in said County, do hereby certify that Mary Ellen M. Devlin
by and before whom the foregoing (or annexed) acknowledgment was taken, was at the time of taking the same
a notary public (or other officer) residing (or authorized to act) in said County, and was authorized by the laws
of said State to take and certify acknowledgments in said State, and, further, that I believe that the signature to
the certificate of acknowledgment is genuine.

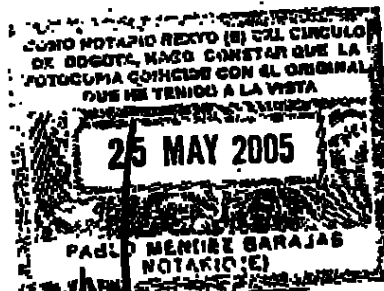
IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the State and Town this

29th day of August, 19 96.

ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ITALIANO - ESPAÑOL
REG. No. 188 MINISTRO

Barbara Serfilippi
Town Clerk

APR 15 FORM 223



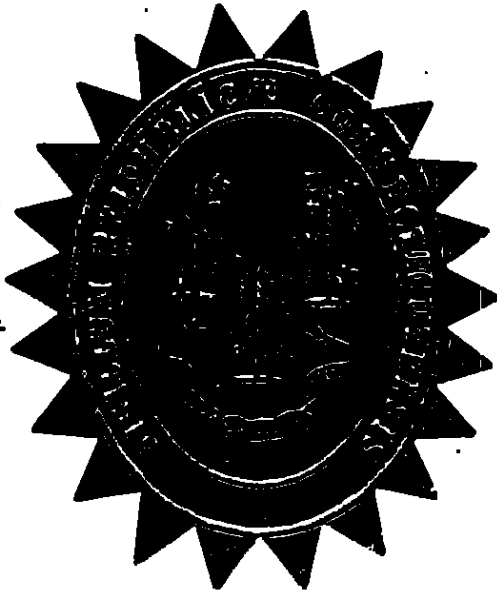
STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE

I, MILES S. RAPOPORT, Secretary of the State of Connecticut,
and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY: that BARBARA SERFILIPPI was duly elected or
appointed to the office of TOWN CLERK for the town of RIDGEFIELD in
the County of FAIRFIELD in said State, for the term of JANUARY 1,
1996 to JANUARY 5, 1998;

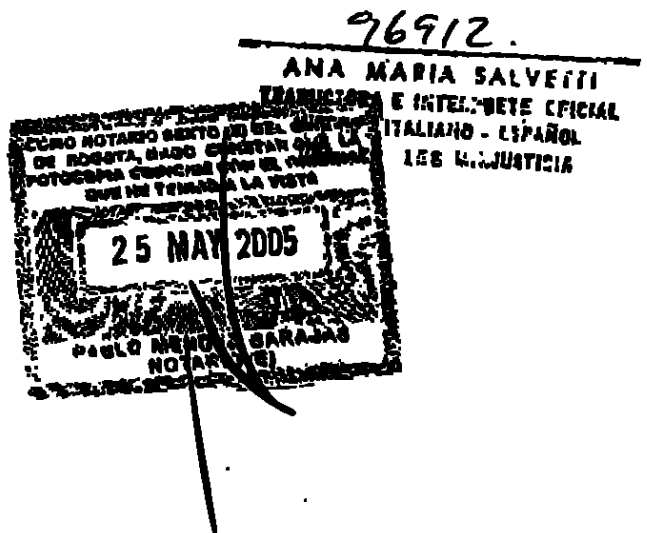
and that to his/her acts and
attestations as such, full faith and
credit are and ought to be given in and
out of Court.

In Testimony Whereof, I have hereunto
set my hand and affixed the Great Seal
of the State of Connecticut, at
Hartford, on August 30, 1996.



Miles S. Rapoport

Secretary of the State



CONSULADO DE COLOMBIA

535 Boylston Street 11th Floor Boston, MA 02116 Tel: (617) 536-6222 Fax: (617) 536-9372

No 1156

El suscrito Cónsul de Colombia en Boston, MA, Estados Unidos vistos los documentos presentados

CERTIFICA:

Que el señor(a) **MILES S RAPOPORT**, quien autenticó la firma de **BARBARA SERFILIPPI**, secretario de la ciudad de Ridgefield, Connecticut, en el documento adjunto ejercía en la fecha allí indicada las funciones de **SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE CONNECTICUT, USA** y su firma y sello son los que acostumbra a usar en sus actos oficiales. Que la compañía **BOEHRINGER INGELHEIM FARMACEUTICALS INC.**, con domicilio principal en la ciudad de **RIDGEFIELD, CONNECTICUT**, es sociedad constituida bajo las leyes del estado de **DELAWARE**, Estados Unidos y tienen y ejerce su objeto social conforme a las leyes de ese país. Que el señor **ROBERT P RAYMOND** en su calidad de **CONSEJERO JEFE DE PATENTES** de dicha compañía, está debidamente autorizado para otorgar este poder a nombre de estas compañías y, para los fines y propósitos allí expresados.

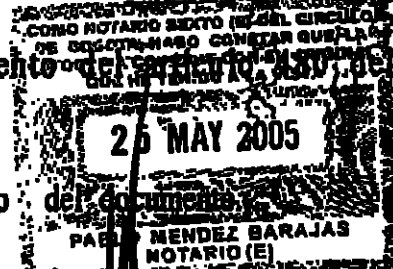
La presente certificación se expide en cumplimiento del artículo 130 del Código de Comercio.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.
Esta certificación se expide en Boston a los 13 días del mes de Septiembre de 1996.

Pagado Impuesto de Timbre US\$56.00

LUIS FERNANDO LEMAITRE
VICECONSUL

96912
ANA MARIA SALVETTI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
IDILES - ITALIANO - ESPAÑOL
DEA. No. 158 MINJUSTICIA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1996 SET 25 A 11:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

DOCUMENTO RESERVADO
LAS CIRCUNSTANCIAS INDICAN
QUE LA FIRMA QUE APARECE

COMO NOTARIO SIENTO QUE EL CIRCULO
DE 87000 L HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

25 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CUYA FIRMA REPRESENTA EL
DOCUMENTO DESEADO Y
LAS FUNCIONES INDICADAS.

~~144b SET 24 / A 11-46~~

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE LUISITA D.J.**

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

**DO SE ASSUMER
RESPONSABILIDADE PELO TEXTO**

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

- 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
- 1.2. Su domicilio.
- 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
- 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

- 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
- 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

- 2.1. In connection with points 1.1, 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
- 2.2. For point 1.4 we suggest mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

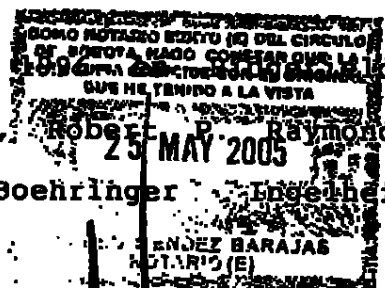
NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.

8

TRADUCCION OFICIAL No.96912 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta Traducción ha sido preparada por Ana María Salvetti, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia colombiano mediante Resolución No.158 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un poder escrito en inglés y español, otorgado por la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., a favor de Germán CAVELIER, Gonzalo PERDOMO, Emilio FERRERO, y Luz Clemencia de PAEZ.)

Dado y firmado el 29 de agosto de 1996, en el Estado de Connecticut EE.UU. (Firmado), ilegible, Robert P. Raymond, Principal Asesor de Patentes. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



(en inglés y español): CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO) referente a la firma que antecede. (Firmado) Mary-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD) referente a la existencia y representación de la sociedad mencionada. (Firmado), Mary-Ellen M. Devlin, Notario Público. Mi comisión expira el 31 de octubre del 2000. Sello seco del Notario.

ESTADO DE CONNECTICUT

CONDADO DE FAIRFIELD, ss. RIDGEFIELD

Yo, Barbara Serfilippi, Escribano de la Población de

Ridgefield, en dicho Condado, por medio del presente certificado que Mary Ellen M. Devlin, por y ante quien el anterior reconocimiento (o adjunto) fue tomado, era al momento de tomarlo, un Notario Público (u otro funcionario) domiciliado (o autorizado para actuar) en dicho Condado, y que estaba autorizado por las leyes de dicho Estado para tomar y certificar reconocimientos en dicho Estado, y además, que creo que la firma que aparece en el certificado de reconocimiento es auténtica.

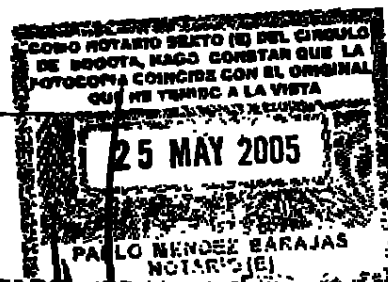
En Testimonio de lo Cual, he firmado y estampado del sello del Esado y Población hoy, 29 de agosto de 1996. (Firmado), Barbara Serfilippi, Escribano.

(0404/07/T/Rev.11-92)

ESTADO DE CONNECTICUT

OFICINA DEL SECRETARIO DEL ESTADO

Yo, Miles S. Rapoport, Secretario del Estado de Connecticut, y guardián de su Sello, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que BARBARA SERFILIPPI fue debidamente elegida o nombrada para el cargo de ESCRIBANO DEL CONDADO para la población de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado, para el período que va del 1o. de enero de 1996 al 5 de enero de 1998; y que sus actos oficiales en calidad de tal merecen completa fe y crédito dentro y fuera de la Corte. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 30 de agosto de 1996. (Firma facsimilar), Miles S. Rapoport, Secretario del Estado. Adherido se encuentra sello de oblea del Estado de Connecticut. Sello seco del Consulado de Colombia en Boston,



EE.UU.

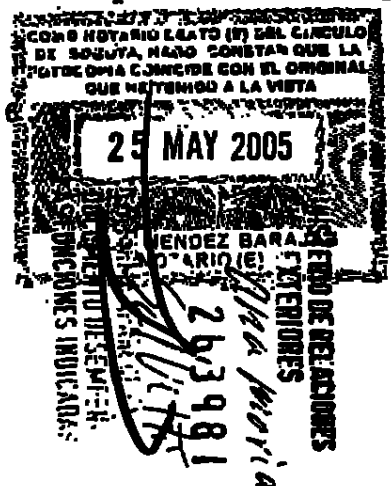
(en español): Certificación No.1156 del 13 de septiembre de 1996, de la firma que antecede por el Consulado de Colombia en Boston. Pagados impuesto de timbre y derechos de fondo rotatorio. (Firmado), Luis Fernando Lemaitre, Cónsul. Sello consular en tinta. Certificación No.213241 del 24 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Ministerio de Relaciones Exteriores. (Firmado), Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santa fe de Bogotá, 30 de septiembre de 1996

COLO-7612-801-005-5

ams/59-60



Ana Maria Salazar
ANA MARIA SALAZAR
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO
Y CONTROL DOCUMENTAL
BOGOTÁ, D.C.
CALLE 118 N.º 118-118

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTA FE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Ana Maria Salazar
C.C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (C.C.)
EN ESTA NOTARIA.

30 SET. 1996
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 SET 30 12:07
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

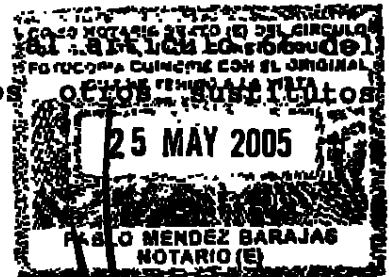
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el: 29-08-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. Nº 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

Ante MI JUAN MANUEL BOTERO MADRINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

[Signature] *[Signature]*

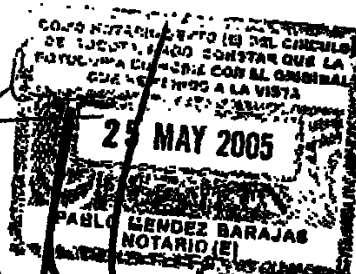
[Signature] *[Signature]*

quien(es) exhibió(eron) los y/o

y la(s) libreta(s) de

77802 *777924*

domiciliado(s) es: *[Signature]* que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el *[Signature]* e *[Signature]* su(s), y que
el contenido de la *[Signature]*
En constancia se da a esta diligencia.



DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/041827 A1**

Descripción:

Páginas 1-38 en el idioma original

Páginas 1-43 en español

Reivindicaciones: Número (s) 1-14

Figuras: Número (s) _____

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☒ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☒ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☒ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☒ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☒ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
16. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041827 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04,
A61K 31/4164, A61P 37/00 // (C07D 487/04, 235:00)

(74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer In-
gelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/033865

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 27 October 2003 (27.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/422,446 30 October 2002 (30.10.2002) US

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

(71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA-
CEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(72) Inventors: KELLY, Terence, Alfred; Boehringer Ingel-
heim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). KIM, Jin, Mi;
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). LEMIEUX, Rene, Marc; Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

Published:

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

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

(54) Title: DERIVATIVES OF [6,7-DIHYDRO-5H-IMIDAZO[1,2-a]IMIDAZOLE-3-SULFONYLAMINO]-PROPIONAMIDE

(57) Abstract: Derivatives of [6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide which exhibit good in-
hibitory effect upon the interaction of CAMs and Leukointegrins and are thus useful in the treatment of inflammatory disease.

WO 2004/041827 A2

/y

DERIVATIVES OF
[6,7-DIHYDRO-5H-IMIDAZO[1,2-a]IMIDAZOLE-3-SULFONYLAMINO]-
PROPIONAMIDE

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

1. TECHNICAL FIELD

The present invention relates generally to a class of derivatives of [6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide, the synthesis of these compounds, their use in the treatment of inflammatory disease, and pharmaceutical
10 compositions comprising these compounds.

2. BACKGROUND INFORMATION

Research spanning the last decade has helped to elucidate the molecular events attending cell-cell interactions in the body, especially those events involved in the movement and
15 activation of cells in the immune system. See generally, Springer, T. *Nature*, 1990, 346, 425-434. Cell surface proteins, and especially the Cellular Adhesion Molecules ("CAMs") and "Leukointegrins", including LFA-1, MAC-1 and gp150.95 (referred to in WHO nomenclature as CD18/CD11a, CD18/CD11b, and CD18/CD11c, respectively) have correspondingly been the subject of pharmaceutical research and development having as its
20 goal the intervention in the processes of leukocyte extravasation to sites of injury and leukocyte movement to distinct targets. For example, it is presently believed that prior to the leukocyte extravasation, which is a mandatory component of the inflammatory response, activation of integrins constitutively expressed on leukocytes occurs and is followed by a tight ligand/receptor interaction between integrins (e.g., LFA-1) and one or
25 several distinct intercellular adhesion molecules (ICAMs) designated ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 or ICAM-4 which are expressed on blood vessel endothelial cell surfaces and on other leukocytes. The interaction of the CAMs with the Leukointegrins is a vital step in the normal functioning of the immune system. Immune processes such as antigen presentation, T-cell mediated cytotoxicity and leukocyte extravasation all require cellular
30 adhesion mediated by ICAMs interacting with the Leukointegrins. See generally

Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R. *Adv. Pharmacol.* 1994, 25, 117-138 and Diamond, M.; Springer, T. *Current Biology*, 1994, 4, 506-517.

- A group of individuals has been identified which lack the appropriate expression of Leukointegrins, a condition termed "Leukocyte Adhesion Deficiency" (Anderson, D. C.; *et al.*, *Fed. Proc.* 1985, 44, 2671-2677 and Anderson, D. C.; *et al.*, *J. Infect. Dis.* 1985, 152, 668-689). These individuals are unable to mount a normal inflammatory and/or immune response(s) due to an inability of their cells to adhere to cellular substrates. These data show that immune reactions are mitigated when lymphocytes are unable to adhere in a normal fashion due to the lack of functional adhesion molecules of the CD18 family. By virtue of the fact that LAD patients who lack CD18 cannot mount an inflammatory response, it is believed that antagonism of CD18, CD11/ICAM interactions will also inhibit an inflammatory response.
- It has been demonstrated that the antagonism of the interaction between the CAMs and the Leukointegrins can be realized by agents directed against either component. Specifically, blocking of the CAMs, such as for example ICAM-1, or the Leukointegrins, such as for example LFA-1, by antibodies directed against either or both of these molecules effectively inhibits inflammatory responses. *In vitro* models of inflammation and immune response inhibited by antibodies to CAMs or Leukointegrins include antigen or mitogen-induced lymphocyte proliferation, homotypic aggregation of lymphocytes, T-cell mediated cytotoxicity and antigen-specific induced tolerance. The relevance of the *in vitro* studies are supported by *in vivo* studies with antibodies directed against ICAM-1 or LFA-1. For example, antibodies directed against LFA-1 can prevent thyroid graft rejection and prolong heart allograft survival in mice (Gorski, A.; *Immunology Today*, 1994, 15, 251-255). Of greater significance, antibodies directed against ICAM-1 have shown efficacy *in vivo* as anti-inflammatory agents in human diseases such as renal allograft rejection and rheumatoid arthritis (Rothlein, R. R.; Scharschmidt; L., in: *Adhesion Molecules*; Wegner, C. D., Ed.; 1994, 1-8, Cosimi, C. B.; *et al.*, *J. Immunol.* 1990, 144, 4604-4612 and Kavanaugh, A.; *et al.*, *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 992-1004) and antibodies directed against LFA-1 have demonstrated immunosuppressive effects in bone marrow

transplantation and in the prevention of early rejection of renal allografts (Fischer, A.; *et al.*, *Lancet*, 1989, 2, 1058-1060 and Le Mauff, B.; *et al.*, *Transplantation*, 1991, 52, 291-295).

5 It has also been demonstrated that a recombinant soluble form of ICAM-1 can act as an inhibitor of the ICAM-1 interaction with LFA-1. Soluble ICAM-1 acts as a direct antagonist of CD18,CD11/ICAM-1 interactions on cells and shows inhibitory activity in *in vitro* models of immune response such as the human mixed lymphocyte response, cytotoxic T cell responses and T cell proliferation from diabetic patients in response to islet
10 cells (Becker, J. C.; *et al.*, *J. Immunol.* 1993, 151, 7224 and Roep, B. O.; *et al.*, *Lancet*, 1994, 343, 1590).

Thus, the prior art has demonstrated that large protein molecules which antagonize the binding of the CAMs to the Leukointegrins have therapeutic potential in mitigating
15 inflammatory and immunological responses often associated with the pathogenesis of many autoimmune or inflammatory diseases. However proteins have significant deficiencies as therapeutic agents, including the inability to be delivered orally and potential immunoreactivity which limits the utility of these molecules for chronic administration. Furthermore, protein-based therapeutics are generally expensive to
20 produce.

It follows that small molecules having the similar ability as large protein molecules to directly and selectively antagonize the binding of the CAMs to the Leukointegrins would make preferable therapeutic agents.

25 Several small molecules have been described in the literature that affect the interaction of CAMs and Leukointegrins. For example, US Patent 6,355,664 and the corresponding WO 98/39303 disclose a class of small molecule, having a hydantoin core, that are inhibitors of the interaction of LFA-1 and ICAM-1. Of greater relevance to the present invention is WO
30 01/07440 A1, which discloses compounds that instead have an 6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole core. While the compounds that are specifically described by

WO 01/07440 A1 have a more potent inhibitory affect upon the interaction of CAMs and Leukointegrins than do the hydantoins of US Patent 6,355,664 and the corresponding WO9839303, they nevertheless are not ideal therapeutic agents because the rate at which they are metabolized is undesirably high.

5

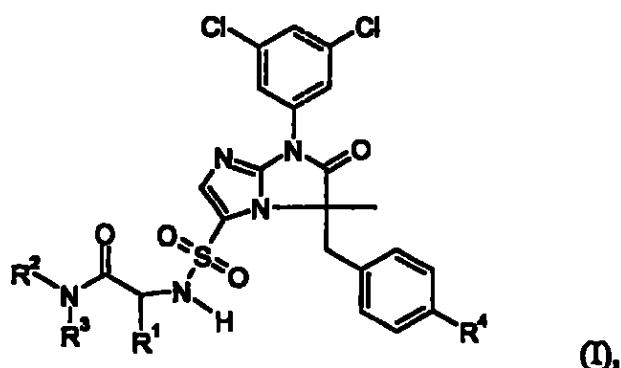
Thus, the problem to be solved by the present invention is to find small molecules that have not only good inhibitory effect upon the interaction of CAMs and Leukointegrins but that also are metabolized at a rate that is not overly rapid.

10 BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The invention is a subset or selection of the 6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazoles that are generically but not specifically described by WO 01/07440 A1. Quite surprisingly, the compounds included within the invention exhibit not only good inhibitory effect upon the interaction of CAMs and Leukointegrins but are metabolized
15 much more slowly than are the compounds that are specifically described by WO 01/07440 A1. The compounds of the invention solve the problem of overly rapid metabolism.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention comprises compounds of the formula I



5 wherein:

R^1 is straight or branched alkyl of 1 to 3 carbon atoms which is optionally mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

- (i) oxo and
- 10 (ii) morpholino;

R^2 and R^3 are each, independently selected from the group consisting of:

- (A) hydrogen, and
- (B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which alkyl group is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

- 15 (i) CONH_2 and
- (ii) OH ,

or R^2 and R^3 together with the nitrogen atom between them form a piperazine ring; and

R^4 is:

- 20 (A) cyano,
- (B) pyrimidine which is mono- or disubstituted with NH_2 or
- (C) trifluoromethoxy.

Preferred compounds of the invention are those of the formula I, wherein:

25 R^1 is a methyl group;

R² and R³ are each, independently selected from the group consisting of:

(A) hydrogen and

(B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

(i) CONH₂ and

(ii) OH; and

R⁴ is:

(A) cyano or

(B) trifluoromethoxy.

More preferred are compounds of the formula I wherein:

R¹ is a methyl group;

R² and R³ are each, independently selected from the group consisting of:

(A) hydrogen and

(B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

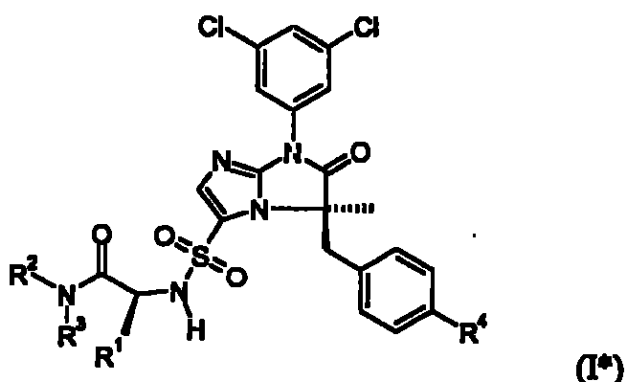
(i) CONH₂ and

(ii) OH; and

R⁴ is trifluoromethoxy.

It will be appreciated that the compounds of the formula I have at least two chiral centers.

In an ultimately preferred generic aspect, the invention includes compounds of formula I with the absolute stereochemistry depicted below in formula I*.



Specifically preferred are compounds of the formula I selected from the group consisting of:

- (S)-2-[(R)-5-(4-Cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide;
- (S)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-propionamide; (S)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide; and
- (S)-N-Carbamoylmethyl-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide.

The invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula I.

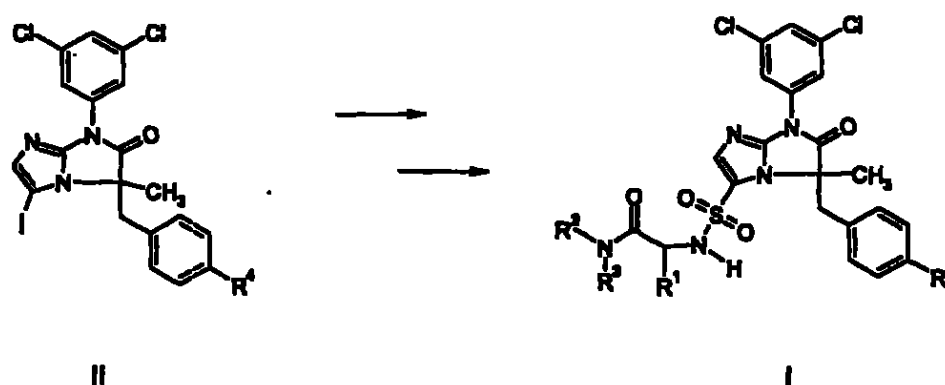
The invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of the formula I and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

The invention also includes the compounds of formula I for use as medicaments, and the use of the compounds of formula I for the preparation of pharmaceutical compositions for the treatment of inflammation or an inflammatory condition in a patient. Specific examples of inflammatory conditions that may be treated are as described herein.

General Synthetic Methods

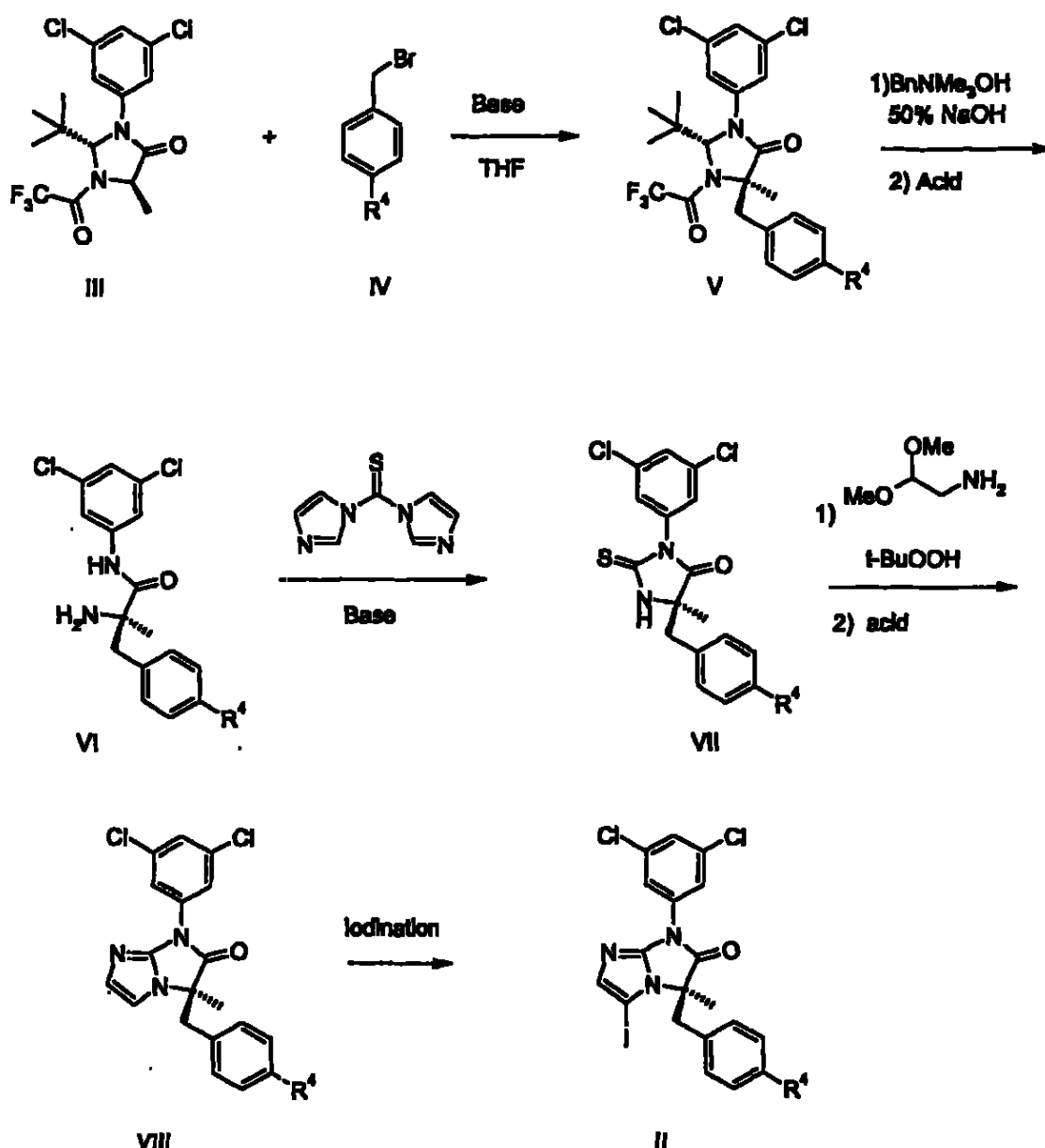
Compounds of the invention may be prepared by the general methods described below. Typically, reaction progress may be monitored by thin layer chromatography (TLC) if desired. If desired, intermediates and products may be purified by chromatography on silica gel and/or recrystallization, and characterized by one or more of the following techniques: NMR, mass spectroscopy and melting point. Starting materials and reagents are either commercially available or may be prepared by one skilled in the art using methods described in the chemical literature.

Compounds of formula I may be prepared from intermediate II. The synthesis of intermediate II is reported by Wu et al., U.S. Non-provisional application Ser. No. 09/604,312 and Frutos et al., U.S. 6,441,183, both incorporated herein by reference.



Intermediate II may be prepared by the procedure illustrated in Scheme I.

Scheme I



- As illustrated above, intermediate III is deprotonated with a suitable base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide at about $-20^{\circ}C$ to $-30^{\circ}C$, and then alkylated with a substituted benzyl halide, preferably a benzyl bromide (IV) to produce V. Hydrolysis of the trifluoroacetamide group of V, for example by treatment with 40% aqueous benzyltrimethylammonium hydroxide in dioxane/50% NaOH, followed by treatment with acid, such as HCl, provides VI. Treatment of VI with thiocarbonyldiimidazole in the presence of a base such as 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine provides VII. Treatment of VII

with aminoacetaldehyde dimethylacetal and *t*-butylhydroperoxide solution, followed by treatment of the intermediate acetal with an acid such as *p*-toluenesulfonic acid provides VIII. Iodination of VIII by treatment with an iodinating agent such as *N*-iodosuccinamide provides II.

5

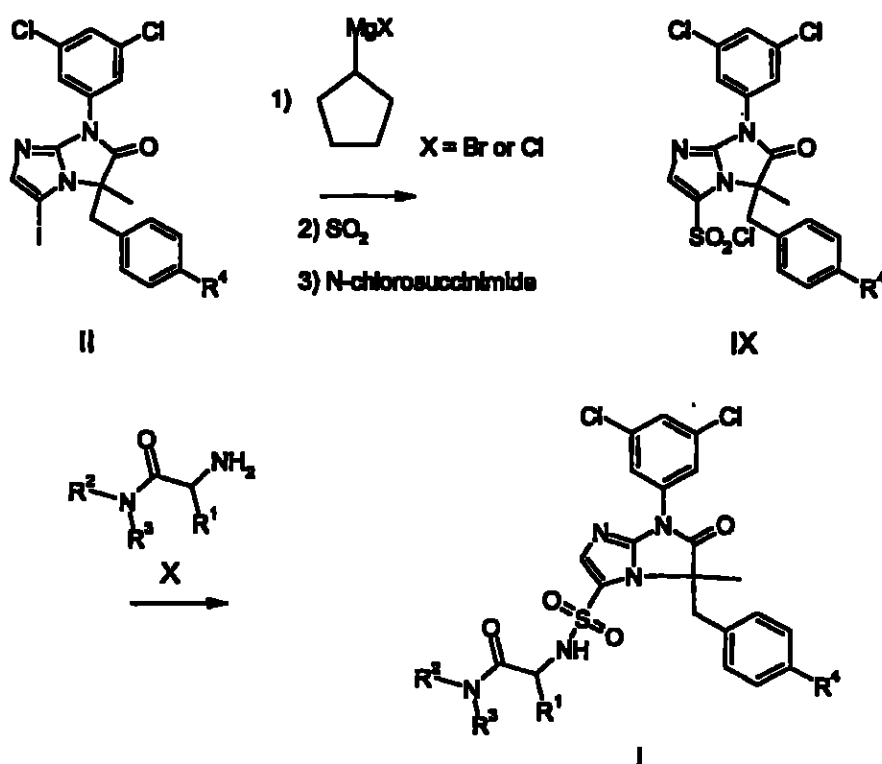
The method used for preparation of intermediate III, treatment of the amide formed from *N*-Boc-D-alanine and 3,5-dichloroaniline with trifluoroacetic acid to remove the Boc-group, followed by treatment with pivalaldehyde, and acylation of the resulting imidazolodone with trifluoroacetic anhydride is described in U.S. 6,414,161, cited above, and in the chemical literature (N.Yee, Org Lett., 2000, 2, 2781).

10

The synthesis of compounds of formula I from intermediate II is illustrated in Scheme II.

Scheme II

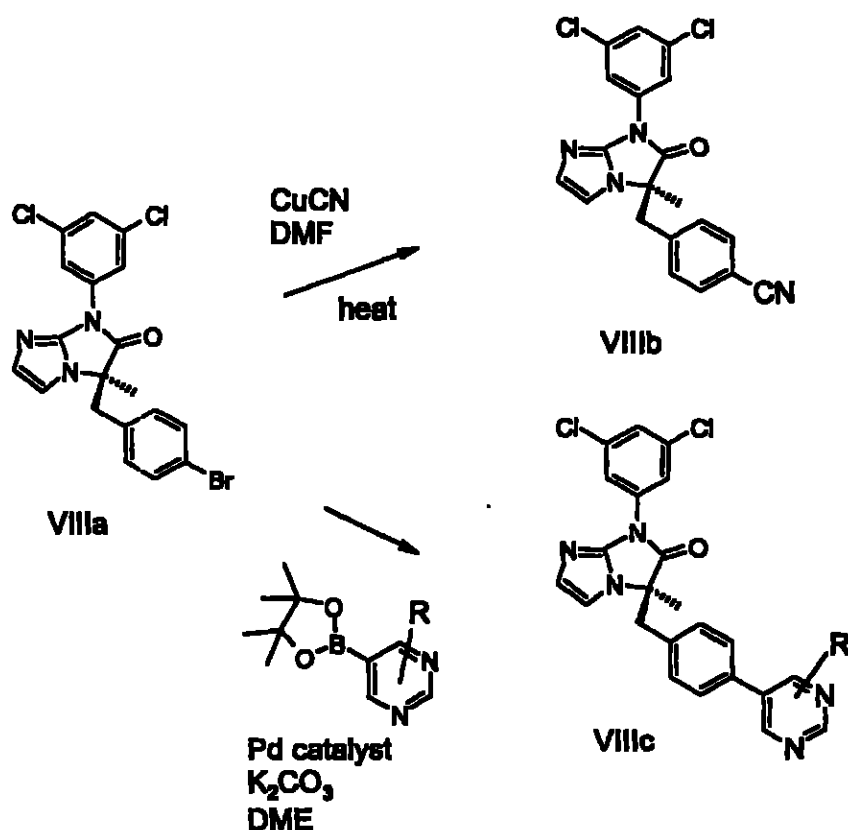
15



As illustrated above, treatment of II with a Grignard reagent, such as cyclopentyl magnesium bromide or chloride, followed by treatment of the resulting magnesium salt with SO₂ and then *N*-chlorosuccinimide provides the sulfonyl chloride IX. Treatment of IX with the desired amine (X) in the presence of a suitable base such as triethylamine, provides the desired product of formula (I). Intermediates X are either commercially available or readily prepared from commercially available starting materials by methods known in the art. The initial product of formula I may be further modified by methods known in the art to provide additional compounds of the invention. Several examples are provided in the Synthetic Examples section.

The desired R⁴ on formula I compounds may be obtained by selection of the appropriately substituted intermediate IV in Scheme I. Alternately, intermediate VIII having R⁴ being Br (VIIIa) may be converted to intermediates having R⁴ being CN or a substituted 5-pyrimidyl group as illustrated in Scheme III.

Scheme III



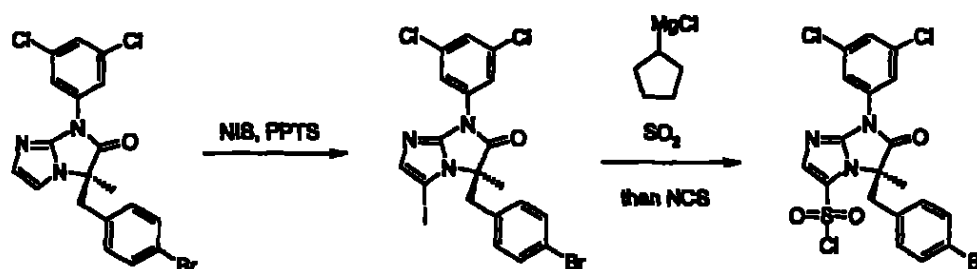
- As illustrated above, the aryl bromide **VIIIa** is treated with a cyanide salt, preferably **CuCN** and heated in a suitable solvent such as **DMF** to provide the cyano-intermediate **VIIIb**.
- 5 Treatment of **VIIIa** with a pyrimidine boronate ester such as 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidine in the presence of a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)·CH₂Cl₂ (**PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂**) and a base such as potassium carbonate in a suitable solvent (Suzuki reaction), for example
- 10 dimethoxyethane, provides the pyrimidine intermediate **VIIIc**. Intermediates **VIIIb** and **VIIIc** may then be converted to desired compounds of formula I by the procedures described in Schemes I and II. The Suzuki reaction to convert **R⁴ = Br** to **R⁴ = an optionally substituted pyrimidine** may also be carried out on a compound of formula I.
- The Suzuki reaction may also be carried out in the reverse manner. The bromide **VIIIa** (or
- 15 a compound of formula I with **R⁴ = Br**) may be converted to a boronate ester for example by treatment with bis(pinacolato)diboron in the presence of a palladium catalyst such as **PdCl₂(dppf)** and then reacted with the desired pyrimidyl bromide.

The invention is further described by the following synthetic examples.

5

Synthetic Examples

Example 1: Synthesis of (R)-5-(4-bromo-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride



10

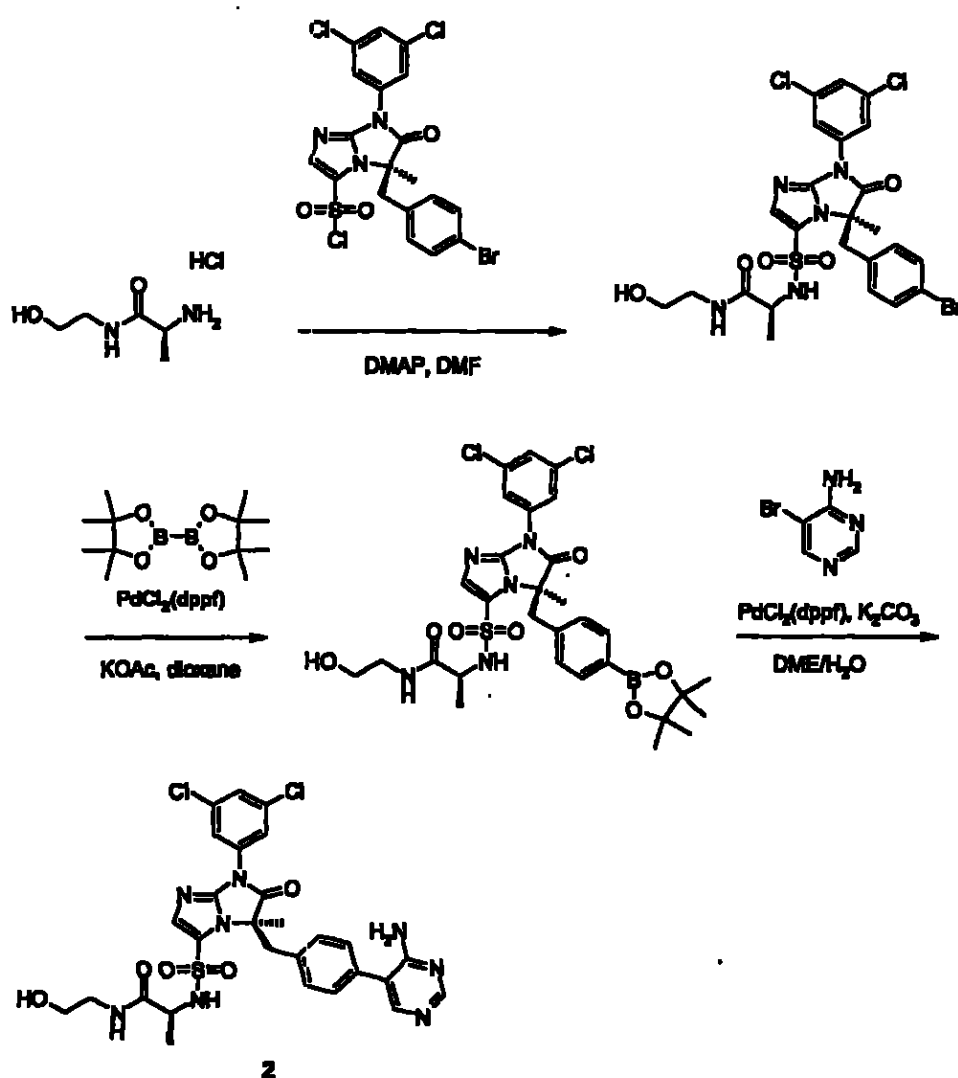
A solution of (R)-3-(4-bromo-benzyl)-1-(3,5-dichloro-phenyl)-3-methyl-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-one in THF (0.12M) was treated with *N*-iodosuccinimide (1.05 equiv) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 17 h, then diluted with EtOAc and washed with 10% Na₂S₂O₃ solution and water. The combined aqueous layers were extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude oil was purified by silica gel chromatography to provide the desired iodide.

A solution of the above iodide in THF (0.12M) was cooled at -40 °C as *c*-pentyl magnesium chloride (1.05 equiv) was added dropwise over 10 min. After stirring at -40 °C for 1 h, SO₂ (g) was added by placing an inlet needle just above the surface of the reaction mixture for 1.5 min. The bright yellow mixture was warmed to -20 °C over 1 h and then stirred at room temperature for 1 h. N₂ (g) was bubbled through the mixture for 20 min followed by concentration and pumping under high vacuum for 12 h. The resulting yellow foam was dissolved in THF (0.1M) and cooled at -20 °C as a solution of *N*-

25

chlorosuccinimide (1.2 equiv) in THF (0.3M) was added dropwise over 5 min. After stirring at -20°C for 1 h, the mixture was poured over ice and extracted with two portions of EtOAc. The combined organic layers were washed with ice-cold brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Purification by silica gel chromatography provided
5 (R)-5-(4-Bromo-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride as a solid.

Example 2: (S)-2-[(R)-5-[4-(4-amino-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide (660.4, M+1):
10

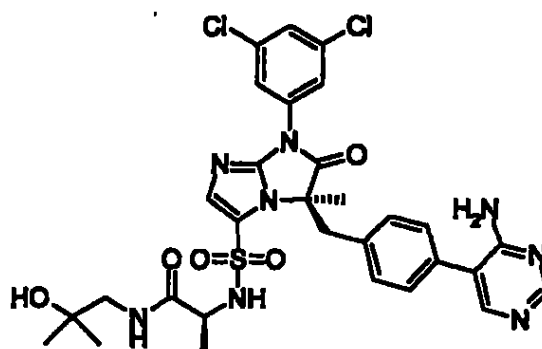


To a suspension of the hydrochloride salt of (S)-2-amino-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide (0.53 g, 3.2 mmol, 3 equiv) in 10 mL of DMF was added DMAP (4 equiv),
5 and the resulting mixture was stirred at room temp for 1 h. To this solution was added (R)-5-(4-Bromo-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride (0.580 mg, 1.06 mmol) in 2 mL of DMF at room temp. After stirring at room temp for 15 min, the mixture was dissolved in EtOAc and washed with dilute water, HCl, saturated NaHCO₃, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and
10 concentrated. Purification of the crude product by silica gel chromatography gave 0.305 mf of the desired product.

A mixture of (S)-2-[(R)-5-(4-bromo-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide
15 (0.310 g, 0.473 mmol), bis(pinacolato)diboron (0.240 g, 0.946 mmol), and KOAc (0.140 g, 1.419 mmol) in 29 mL of dioxane was flushed with N₂ for 15 min. PdCl₂(dppf) (0.039 g, 0.047 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 80 °C for 36 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated, and the residue was diluted with 150 mL of EtOAc, washed with water and brine, dried over MgSO₄, and
20 concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography to give 0.204 g (62%) of the boronate.

A mixture of the above boronate (0.204 g, 0.295 mmol), 5-bromo-2-amino-pyrimidine (0.078 g, 0.443 mmol), and K₂CO₃ (0.122 g, 0.885 mmol) in 8 mL of dimethoxyethane and
25 1.2 mL of water was flushed with N₂ for 20 min. PdCl₂(dppf) (0.025 g, 0.030 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc, washed with water and brine, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography and preparative TLC to afford 0.062 g (32%) of the title compound (660.4, M+1): The following compound was
30 prepared by procedures analogous to those described in Example 2:

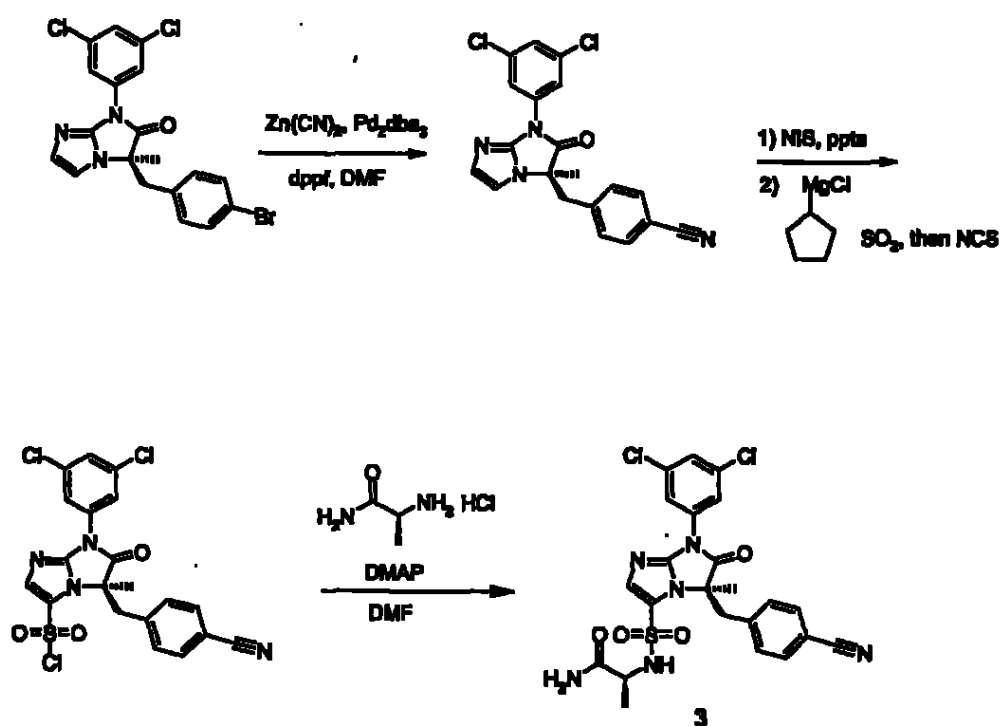
(S)-2-[(R)-5-[4-(4-Amino-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-propionamide (687.1, M+1):



5

Example 3: Synthesis of (S)-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide

10



To a solution of (R)-3-(4-bromo-benzyl)-1-(3,5-dichloro-phenyl)-3-methyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-2-one (3.0 g, 6.6 mmol) in DMF (60 mL) was added Zn(CN₂) (0.47 g, 4.0 mmol). The resulting solution was degassed with a strong stream of N₂ for 2 h. Pd₂dba₃ and dppf were added and the reaction mixture was heated to 120 °C for 2 h.

- 5 The solvent was evaporated and the residue dissolved in EtOAc, then was washed with water and brine, then was dried and filtered and the residue was purified over Florisil to afford 2.42 g of the desired product. This product was then treated in a manner similar to that described in Example 1 to produce (R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-sulfonyl chloride.

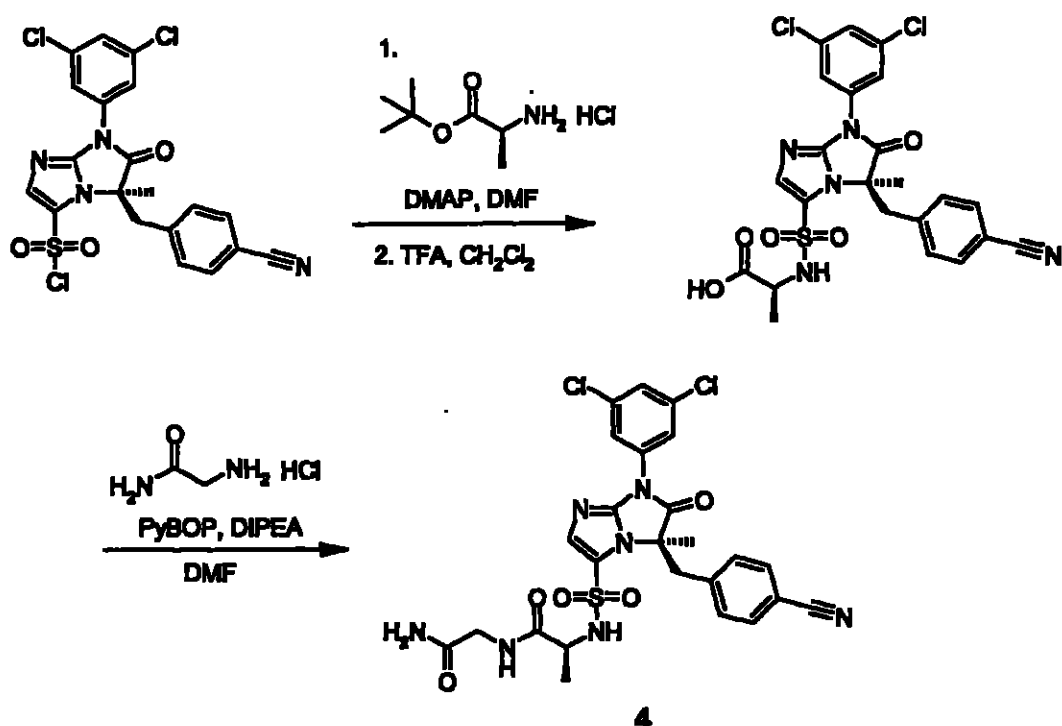
10

L-Alaninamide hydrochloride (0.151 g, 1.209 mmol) was dissolved in anhydrous DMF and DMAP (0.197 g, 1.612 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, (R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-sulfonyl chloride (0.24 g, 0.484

15 mmol) in anhydrous DMF was added to the reaction mixture and stirred for additional 10 min. The reaction solution was diluted with EtOAc and washed with water, 1 N HCl and then water. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 0.211 g of the title compound as a white scaly solid (M+1, 547.2).

20

- Example 4: Synthesis of (S)-N-carbamoylmethyl-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-sulfonylamino]-propanamide**
- 25



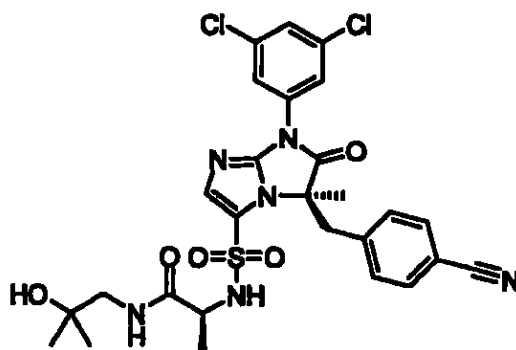
- L-Alanine t-butyl ester hydrochloride (0.88 g, 4.84 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (10 mL) and DMAP (0.79 g, 6.46 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and (R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride (0.80 g, 1.61 mmol) in DMF was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for another 10 min. The reaction mixture was washed with water (x3), 1N HCl and saturated NaHCO₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography using CH₂Cl₂-MeOH (98:2) as an eluent to afford 0.94 g of the sulfonamide t-butyl ester. The resulting product was treated with trifluoroacetic acid (5 mL) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature for 3 h. The reaction solution was diluted with CH₂Cl₂ and washed with water. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and then concentrated to afford 0.67 g of (S)-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionic acid as a white foam.

The above carboxylic acid (0.05 g, 0.091 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (2 mL) and benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP)

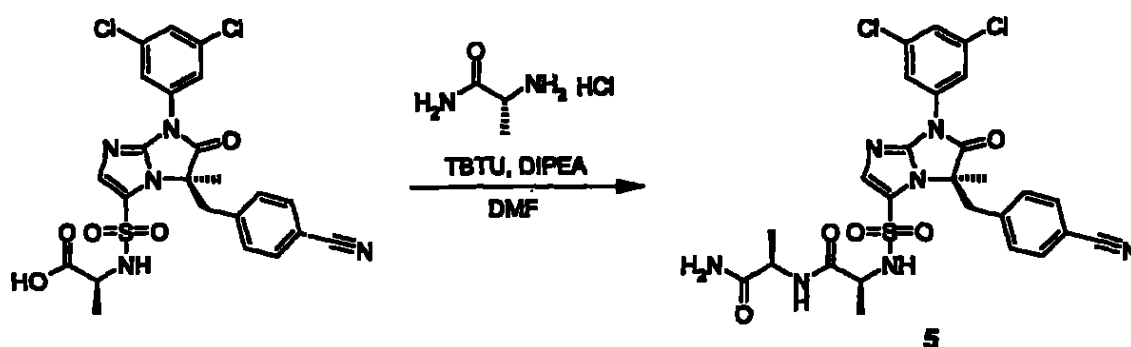
(0.071 g, 0.137 mmol) was added to the reaction solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and glycineamide hydrochloride (0.015 g, 0.137 mmol) was added to the mixture followed by N,N-diisopropylethylamine (0.039 mL, 0.227 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for another 15 min. The mixture was then diluted with EtOAc (10 mL) and washed with water (x2), 1N HCl, saturated NaHCO₃ and then water (x1). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by silica gel preparative thin layer chromatography using CH₂Cl₂-MeOH (95:5) as an eluent to afford 0.043 g of the title compound as a white foam (M+1, 604.2).

The following compound was made by procedures analogous to those described in the above example:

(S)-2-[(R)-5-(4-Cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-propionamide: (M+1, 619)



Example 5: Synthesis of (S)-N-((R)-1-carbamoyl-ethyl)-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide

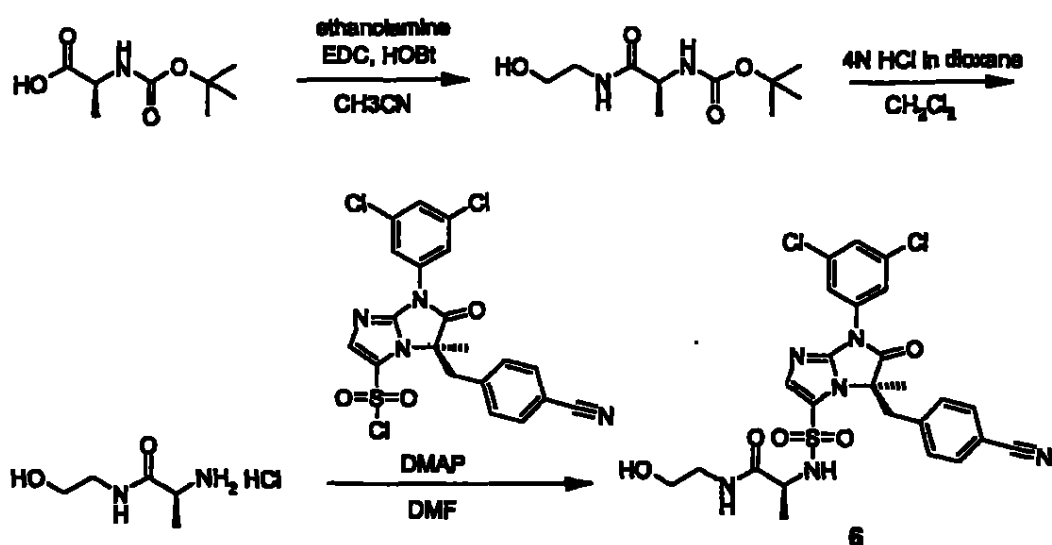


(S)-2-[(R)-5-(4-Cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionic acid (see Example 14) (0.05 g, 0.091 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (2 mL) and TBTU (0.044 g, 0.137 mmol) was added to the reaction solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and D-alaninamide hydrochloride (0.017 g, 0.137 mmol) was added to the mixture followed by N,N-diisopropylethylamine (0.039 mL, 0.227 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for another 15 min. The mixture was then diluted with EtOAc (10 mL) and washed with water, 1 N HCl, saturated NaHCO₃, and then water. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by silica gel preparative thin layer chromatography to afford 0.035 g of the title compound as a white foam (M+1, 618.2).

15

Example 6: (S)-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide

20



A mixture of L-Boc-alanine (0.40g, 2.11 mmol), ethanolamine (0.15 mL, 2.54 mmol) and HOBt (0.29 g, 2.11 mmol) in anhydrous CH₃CN (9 mL) was cooled to 0 °C and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) (0.49 g, 2.54 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 19 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 5% citric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with saturated NaHCO₃ and brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford 0.38 g of the coupled product as a colorless oil.

The above alcohol (0.34 g, 1.45 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and 4 N HCl in dioxane (3 mL) was added to the solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 2 h and then concentrated to afford (S)-2-amino-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide hydrochloride.

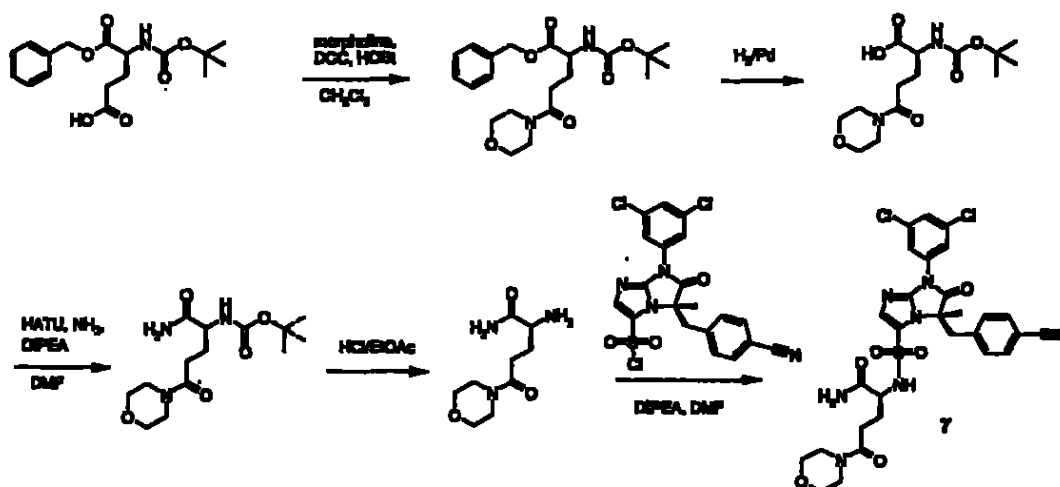
To a solution of above amine salt (0.043 g, 0.254 mmol) in anhydrous DMF, was added DMAP (0.037 g, 0.303 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. (R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride (0.036 g, 0.073 mmol) was then added to the reaction mixture and stirred for another 2 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc

and washed with 1 N HCl and saturated NaHCO₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel preparative thin layer chromatography to afford 0.035 g of the title compound as a white foam (M+1, 591.1).

5

Example 7: (S)-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-5-morpholin-4-yl-5-oxo-pentanoic acid amide

10



To a mixture of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-pentanedioic acid 1-benzyl ester (4.5 g, 13.4 mmol), morpholine (1.29 mL, 14.8 mmol), HOBT (1.89 g, 14.0 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) at 0 °C was slowly added a solution of DCC (2.89 g, 14.0 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL).

The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The resulting precipitate was filtered off and then the filtrate was diluted with CH₂Cl₂. The solution was washed with saturated NaHCO₃, 1 N HCl, and finally brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and then filtered. Evaporation of the solvent afforded the desired amide (5.42 g) as a white solid.

20

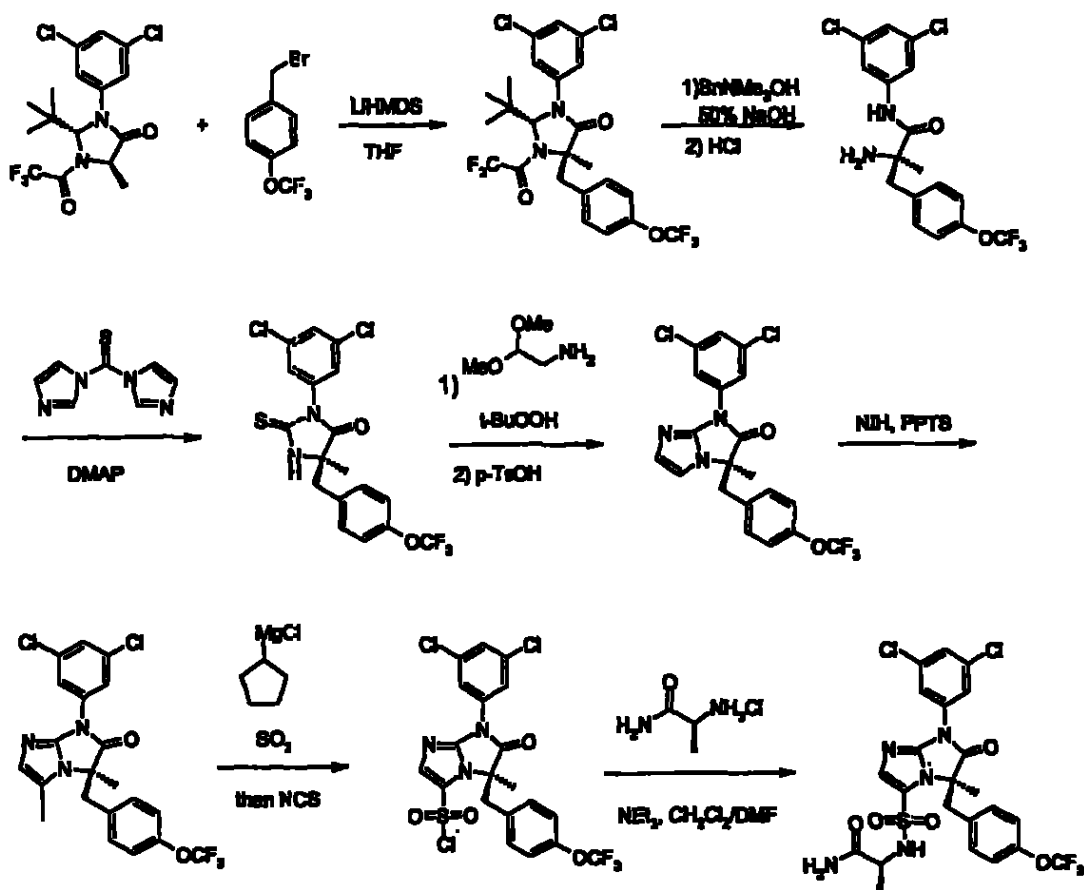
A mixture of the above amide (6.17 g, 152 mmol) and 10% Pd/C (0.52 g) in EtOAc (50 mL) was hydrogenated under atmospheric pressure for 24 h. The mixture was filtered and

concentrated to provide (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-morpholin-4-yl-5-oxo-pentanoic acid (3.12 g) as a foam which was used without further purification.

Ammonia gas was bubbled into a solution of the carboxylic acid obtained above (3.12 g, 9.86 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N', N',-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) (5.25 g, 13.8 mmol) in DMF (30 mL) with stirring for 20 minutes. To the resulting yellow suspension was added N,N-diisopropylethylamine (5.15 mL, 29.5 mmol) via syringe. The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction was filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂, was washed with saturated NaHCO₃, 1 N HCl and finally brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting residue was recrystallized from EtOAc to provide the amide (1.16 g) as white solid.

The Boc group was removed with HCl in EtOAc and the resulting (S)-2-amino-5-morpholin-4-yl-5-oxo-pentanoic acid amide hydrochloride was collected by vacuum filtration and used without further purification. To a stirred solution of (R)-5-(4-cyanobenzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride (76 mg, 0.13 mmol) in DMF (4 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (60 µL, 0.39 mmol) and the amine hydrochloride (100 mg, 0.4 mmol). After stirring overnight the DMF was removed under vacuum and the resulting residue was chromatographed over silica gel. The product was then purified by semi-preparative HPLC to provide 32 mg of the title compound as a white solid (M+1, 674.04).

Example 8: Synthesis of (S)-2-[(R)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propanamide



- Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS) (38.0 mL, 1 M in THF) was added slowly dropwise over 25 min to a solution of (2S,5R)-2-*tert*-butyl-3-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-imidazolidin-4-one (10.0 g, 25.17 mmol) in 60 mL of THF at -20 °C. After stirring at -20 °C for 20 min, a solution of 4-trifluoromethoxybenzyl bromide (6.04 mL, 37.76 mmol) in 30 mL of THF was added dropwise over 20 min. The mixture was stirred at -20 °C for 45 min, warmed to -5 °C over 1 h, and then poured over 50 mL of ice-cold saturated NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was triturated with hexanes to afford 12.5 g (87%) of (2R,5R)-2-*tert*-butyl-3-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-imidazolidin-4-one as an off-white solid.

- To a solution of the above imidazolidinone (6.0 g, 10.5 mmol) in 40 mL of dioxane was added 40% aqueous benzyltrimethylammonium hydroxide (6.59 g, 15.75 mmol) at room temperature. As the mixture was warmed to 40 °C, 50% aqueous sodium hydroxide (1.68 g, 21.0 mmol) was added slowly dropwise over 5 min. The mixture was stirred at 40 °C for 18 h, then a solution of 6.4 g of conc HCl in 3.3 mL of water was added slowly dropwise over 10 min. The mixture was warmed to 50 °C and stirred for an additional 5 h, then cooled to room temperature and concentrated. 50 mL of toluene was added to the residue, and the biphasic mixture was stirred vigorously as 50% aqueous sodium hydroxide (3.0 g) was added slowly dropwise (pH of the aqueous phase ≥ 10). The aqueous layer was extracted with toluene, and the combined organic phases were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford 4.24 g of (R)-2-amino-N-(3,5-dichloro-phenyl)-2-methyl-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionamide as a light brown oil.
- To a solution of the above propionamide (4.24 g, 10.41 mmol) in 30 mL of THF was added thiocarbonyldiimidazole (2.81 g, 15.77 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (0.127 g, 1.04 mmol). The mixture was heated at reflux for 17 h, cooled to room temperature, and concentrated. The orange oily residue was dissolved in 50 mL of toluene and treated slowly dropwise with 20 mL of 5% aqueous HCl solution. After stirring the mixture for 10 min, the aqueous layer was separated and extracted with toluene. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide 4.48 g of (R)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-2-thioxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-imidazolidin-4-one as an orange foam.
- To a solution of the above thiohydantoin (4.47 g, 9.95 mmol) and aminoacetaldehyde dimethylacetal (6.50 mL, 59.7 mmol) in 20 mL of MeOH was added 7.69 mL (59.7 mmol, 70% in water) of *t*-butyl hydroperoxide solution, dropwise over 25 min. During the addition and for about 1 h after, the internal temperature of the mixture was kept below 20 °C with an ice water bath. The mixture was stirred at room temperature for 86 h, and 25 mL of saturated NaHSO₃ solution was added slowly dropwise, maintaining the internal temperature below 20 °C with an ice water bath. The resulting cloudy white mixture was

concentrated. To the residue was added EtOAc, and this mixture was concentrated again. The oily residue was partitioned between EtOAc and water, and the aqueous phase was separated and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give 5.21 g of (R)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-2-[(E)-2,2-dimethoxy-ethylimino]-5-methyl-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-imidazolidin-4-one as a thick yellow oil.

A solution of the above crude acetal (5.20 g, 9.95 mmol) in 30 mL of acetone was treated with *p*-toluenesulfonic acid (1.89 g, 9.96 mmol). The mixture was heated at reflux for 2 h, then cooled to room temperature and concentrated. The resulting dark orange oil was dissolved in 40 mL of EtOAc and treated carefully with a solution of 2.3 g of NaHCO₃ in 23 mL of water. After gas evolution ceased, the aqueous phase was separated and extracted with two portions of EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution, two portions of water, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The oily residue was purified by silica gel chromatography to afford 1.58 g of (R)-1-(3,5-dichloro-phenyl)-3-methyl-3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-2-one (456.2, M+1).

A solution of (R)-1-(3,5-dichloro-phenyl)-3-methyl-3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-2-one (Example 1) (1.54 g, 3.38 mmol) in 30 mL of THF was treated with *N*-iodosuccinimide (0.846 g, 3.76 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.086 g, 3.76 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 17 h, then diluted with EtOAc and washed with 10% Na₂S₂O₃ solution and water. The combined aqueous layers were extracted with 10 mL of EtOAc. The combined organic phases were washed with 25 mL of brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude orange oil was purified by silica gel chromatography to provide 1.27 g (65%) of (R)-1-(3,5-dichloro-phenyl)-5-iodo-3-methyl-3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-2-one as an off-white oil (582.0, M+1).

A solution of the above iodide (1.24 g, 2.13 mmol) in 16 mL of THF was cooled at -40 °C as cyclopentyl magnesium chloride (1.17 mL, 2 M in diethyl ether) was added dropwise

over 10 min. After stirring at -40°C for 1 h, SO_2 (g) was added by placing an inlet needle just above the surface of the reaction mixture for 1.5 min. The bright yellow mixture was warmed to -20°C over 1 h and then stirred at room temperature for 1 h. N_2 (g) was bubbled through the mixture for 20 min followed by concentration and pumping under high vacuum for 12 h. The resulting yellow foam was dissolved in 16 mL of THF and cooled at -20°C as a solution of *N*-chlorosuccinimide (0.341 g, 2.56 mmol) in 8 mL of THF was added dropwise over 5 min. After stirring at -20°C for 1 h, the mixture was poured over ice and extracted with two portions of EtOAc. The combined organic layers were washed with ice-cold brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated.

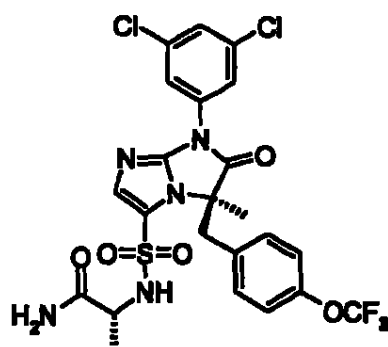
10 Purification by silica gel chromatography provided 0.975 g (83%) of (R)-7-(3,5-dichlorophenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-sulfonyl chloride thick oil (554.2, M+1).

A solution of L-alaninamide HCl salt (0.097 g, 0.782 mmol) in 6.5 mL of DMF was treated with triethylamine (0.163 mL, 1.17 mmol) at room temperature. After stirring for 10 min, a solution of the above sulfonyl chloride (0.217 g, 0.391 mmol) in 1 mL of CH_2Cl_2 was added rapidly dropwise, and the cloudy mixture was stirred at room temperature for 5 h. Following the addition of EtOAc, the organic layer was washed with water, then brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography to afford 0.193 g (81%) of the title compound as a white solid (606.3, M+1).

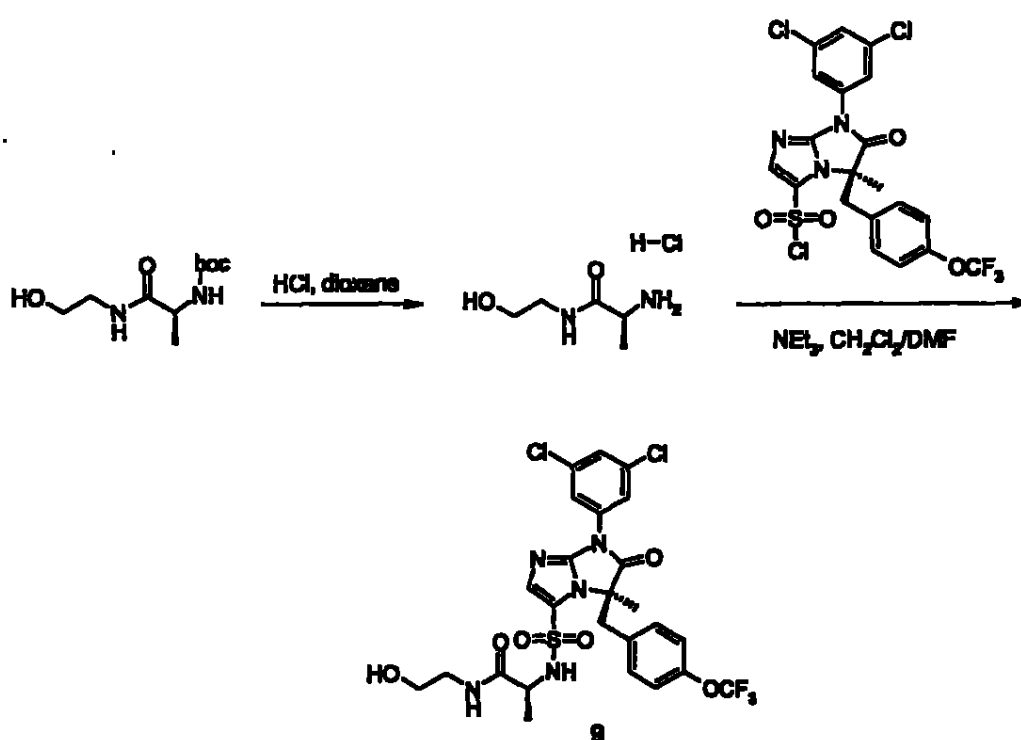
15 20

The following compound was prepared by a procedure analogous to Example 8:

25 (R)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide (606.4, M+1):



Example 9: Synthesis of (S)-2-[(R)-7-(3,5-dichlorophenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxybenzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxyethyl)propionamide.

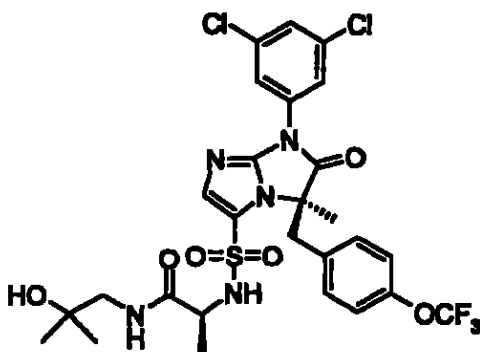


To a suspension of N-Boc-L-(N'-hydroxyethyl)alaninamide (0.188 g, 0.809 mmol) in 1 mL of dioxane was added HCl (2.0 mL, 4 M in dioxane), and the resulting cloudy mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. Concentration of the mixture was followed by addition of CH₂Cl₂, and this process was repeated twice. Final pumping under high

vacuum for 12 h afforded a colorless oil. The crude amine HCl salt was dissolved in 1.5 mL of DMF and treated with triethylamine (0.157 mL, 1.13 mmol). After stirring at room temperature for 10 min, a solution of (R)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonyl chloride (0.125 g, 0.225 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂ was added rapidly dropwise via cannula. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. Following the addition of EtOAc, the organic layer was washed with three portions of 5% NaCl solution, then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by preparative TLC to afford 0.118 g (81%) of the title compound as a white foam (649.9, M+1).

The following compound was prepared by a procedure analogous to Example 9:

(S)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-propionamide (678.3, M+1):



Description of Biological Properties

The biological properties of representative compounds of the formula I were investigated
5 by way of the experimental protocol described below.

Assay to Determine Inhibition of LFA-1 Binding to ICAM-1

Purpose of Assay:

10 This assay protocol is designed to study the direct antagonism, by a test compound, of the interaction of the CAM, ICAM-1 with the Leukointegrin CD18/CD11a (LFA-1).

Description of Assay Protocol:

LFA-1 is immunopurified using the TS2/4 antibody from a 20 g pellet of human JY or
15 SKW3 cells, utilizing a protocol previously described (Dustin, M. J.; *et al.*, *J. Immunol.* 1992, 148, 2654-2660). The LFA-1 is purified from SKW3 lysates by immunoaffinity chromatography on TS2/4 LFA-1 mAb Sepharose and eluted at pH 11.5 in the presence of 2 mM MgCl₂ and 1% octylglucoside. After collection and neutralization of fractions from the TS2/4 column, samples are pooled and precleared with Protein G agarose.

20

A soluble form of ICAM-1 is constructed, expressed, purified and characterized as previously described (Marlin, S.; *et al.*, *Nature*, 1990, 344, 70-72 and see Arruda, A.; *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 1186-1192). Briefly, isoleucine 454 which is located at the putative boundary between domain 5 of the ectodomain and the
25 transmembrane domain, is changed to a stop codon using standard oligonucleotide-directed mutagenesis. This construction yields a molecule identical with the first 453 amino acids of membrane bound ICAM-1. An expression vector is created with a hamster dihydrofolate reductase gene, a neomycin-resistance marker, and the coding region of the sICAM-1 construct described above, along with the promoter, splice signals, and
30 polyadenylation signal of the SV40 early region. The recombinant plasmid is transfected into CHO DUX cells using standard calcium phosphate methods. Cells are passaged in

yy

selective media (G418) and colonies secreting sICAM-1 are amplified using methotrexate. sICAM-1 is purified from serum-free media using traditional non-affinity chromatographic techniques, including ion exchange and size exclusion chromatography.

- 5 LFA-1 binding to ICAM-1 is monitored by first incubating sICAM-1 at 40 µg/mL in Dulbecco's phosphate buffered saline with calcium and magnesium, additional 2 mM MgCl₂ and 0.1 mM PMSF (Diluting Buffer) in a 96-well plate for 30 min at room temperature. Plates are then blocked by the addition of 2% (w/v) bovine serum albumin in Diluting Buffer for 37 °C for 1 h. Blocking solution is removed from wells, and test
- 10 compounds are diluted and then added followed by the addition of approximately 25 ng of immunoaffinity purified LFA-1. The LFA-1 is incubated in the presence of test compound and ICAM-1 at 37 °C for 1 h. Wells are washed 3 times with Diluting Buffer. The bound LFA-1 is detected by the addition of a polyclonal antibody directed against a peptide corresponding to the CD18 cytoplasmic tail in a 1:100 dilution with Diluting Buffer and
- 15 1% BSA and allowed to incubate for 45 min at 37 °C. Wells are washed 3 times with Diluting Buffer and the bound polyclonal antibody is detected by the addition of a 1:4000 dilution of horse radish peroxidase conjugated to goat immunoglobulin directed against rabbit immunoglobulin. This reagent is allowed to incubate for 20 min at 37 °C, wells are washed as above and the substrate for the horse radish peroxidase is added to each well to
- 20 develop a quantitative colorimetric signal proportional to the amount of LFA-1 bound to sICAM-1. Soluble ICAM-1 (60 µg/mL) is used as a positive control for inhibition of the LFA-1/ICAM-1 interaction. The lack of the addition of LFA-1 to the binding assay is used as a background control for all samples. A dose-response curve is obtained for all test compounds.

25

All compounds made in the above examples were tested in this assay and each found to have a $K_d < 10 \mu\text{M}$.

30

45

Assay to Determine Metabolism by Human Liver Microsomal Enzymes

Purpose of Assay:

This assay protocol is designed to measure the in vitro metabolism of test compounds by human liver microsomal enzymes. The data collected are analyzed to calculate a half-life ($t_{1/2}$, min) for test compounds.

Description of Assay Protocol:

The assay is performed in 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4 and 2.5 mM NADPH. Test samples are dissolved in acetonitrile for a final assay concentration of 1 - 10 μ M. Human liver microsomes are diluted in assay buffer to a final assay concentration of 1 mg protein/mL. A volume of 25 μ L compound solution and 50 μ L microsome suspension are added to 825 μ L assay buffer. The preparation is incubated for 5 min in a 37 °C water bath. The reaction is started by the addition of 100 μ L NADPH. Volumes of 80 μ L are removed from the incubation mix at 0, 3, 6, 10, 15, 20, 40, and 60 min after the start of the reaction and added to 160 μ L acetonitrile. The samples are shaken for 20 sec and then centrifuged for 3 min at 3000 rpm. A 200 μ L volume of the supernatant is transferred to 0.25 mm glass fiber filter plates and centrifuged for 5 min at 3000 rpm. Injection volumes of 10 μ L are typically added to Zorbax SB C8 HPLC columns with formic acid in water or acetonitrile at a flow rate of 1.5 mL/min. Percent loss of parent compound is calculated from the area under each time point to determine the half-life.

Compounds made in the above examples were tested in this assay and generally found to have a $t_{1/2} \geq 50$ minutes.

25

Description of Therapeutic Use

The novel small molecules of formula I provided by the invention inhibit the ICAM-1/LFA-1 dependent homotypic aggregation of human lymphocytes and human lymphocyte adherence to ICAM-1. These compounds have therapeutic utility in the modulation of immune cell activation/proliferation, e.g., as competitive inhibitors of intercellular ligand/receptor binding reactions involving CAMs and Leukointegrins. To be more specific, the compounds of the invention may be used to treat certain inflammatory conditions, including conditions resulting from a response of the non-specific immune system in a mammal (e.g., adult respiratory distress syndrome, shock, oxygen toxicity, multiple organ injury syndrome secondary to septicemia, multiple organ injury syndrome secondary to trauma, reperfusion injury of tissue due to cardiopulmonary bypass, myocardial infarction or use with thrombolysis agents, acute glomerulonephritis, vasculitis, reactive arthritis, dermatosis with acute inflammatory components, stroke, thermal injury, hemodialysis, leukapheresis, ulcerative colitis, necrotizing enterocolitis and granulocyte transfusion associated syndrome) and conditions resulting from a response of the specific immune system in a mammal (e.g., psoriasis, organ/tissue transplant rejection, graft vs. host reactions and autoimmune diseases including Raynaud's syndrome, autoimmune thyroiditis, dermatitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, insulin-dependent diabetes mellitus, uveitis, inflammatory bowel disease including Crohn's disease and ulcerative colitis, and systemic lupus erythematosus). The compounds of the invention may also be used in treating asthma or as an adjunct to minimize toxicity with cytokine therapy in the treatment of cancers. In general these compounds may be employed in the treatment of those diseases currently treatable through steroid therapy.

Thus, another aspect of the invention is the provision of a method for the treatment or prophylaxis of the above-described conditions through the administration of therapeutic or prophylactic amounts of one or more compounds of the formula I.

In accordance with the method provided by the invention, the novel compounds of formula I may be administered for either a prophylactic or therapeutic purpose either alone or with other immunosuppressive or antiinflammatory agents. When provided prophylactically,

the immunosuppressive compound(s) are provided in advance of any inflammatory response or symptom (for example, prior to, at, or shortly after the time of an organ or tissue transplant but in advance of any symptoms of organ rejection). The prophylactic administration of a compound of the formula I serves to prevent or attenuate any subsequent inflammatory response (such as, for example, rejection of a transplanted organ or tissue, etc.). The therapeutic administration of a compound of the formula I serves to attenuate any actual inflammation (such as, for example, the rejection of a transplanted organ or tissue). Thus, in accordance with the invention, a compound of the formula I can be administered either prior to the onset of inflammation (so as to suppress an anticipated inflammation) or after the initiation of inflammation.

The novel compounds of the formula I may, in accordance with the invention, be administered in single or divided doses by the oral, parenteral or topical routes. A suitable oral dosage for a compound of formula I would be in the range of about 0.1 mg to 10 g per day. In parenteral formulations, a suitable dosage unit may contain from 0.1 to 250 mg of said compounds, whereas for topical administration, formulations containing 0.01 to 1% active ingredient are preferred. It should be understood, however, that the dosage administration from patient to patient will vary and the dosage for any particular patient will depend upon the clinician's judgement, who will use as criteria for fixing a proper dosage the size and condition of the patient as well as the patient's response to the drug.

When the compounds of the present invention are to be administered by the oral route, they may be administered as medicaments in the form of pharmaceutical preparations which contain them in association with a compatible pharmaceutical carrier material. Such carrier material can be an inert organic or inorganic carrier material suitable for oral administration. Examples of such carrier materials are water, gelatin, talc, starch, magnesium stearate, gum arabic, vegetable oils, polyalkylene-glycols, petroleum jelly and the like.

The pharmaceutical preparations can be prepared in a conventional manner and finished dosage forms can be solid dosage forms, for example, tablets, dragees, capsules, and the

YD

like, or liquid dosage forms, for example solutions, suspensions, emulsions and the like.

The pharmaceutical preparations may be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization. Further, the pharmaceutical preparations may contain conventional adjuvants such as preservatives, stabilizers, emulsifiers, flavor-improvers, wetting agents, buffers, salts for varying the osmotic pressure and the like. Solid carrier material which can be used include, for example, starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, talc, silica, dibasic calcium phosphate, and high molecular weight polymers (such as polyethylene glycol).

For parenteral use, a compound of formula I can be administered in an aqueous or non-aqueous solution, suspension or emulsion in a pharmaceutically acceptable oil or a mixture of liquids, which may contain bacteriostatic agents, antioxidants, preservatives, buffers or other solutes to render the solution isotonic with the blood, thickening agents, suspending agents or other pharmaceutically acceptable additives. Additives of this type include, for example, tartrate, citrate and acetate buffers, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycol, complex formers (such as EDTA), antioxidants (such as sodium bisulfite, sodium metabisulfite, and ascorbic acid), high molecular weight polymers (such as liquid polyethylene oxides) for viscosity regulation and polyethylene derivatives of sorbitol anhydrides. Preservatives may also be added if necessary, such as benzoic acid, methyl or propyl paraben, benzalkonium chloride and other quaternary ammonium compounds.

The compounds of this invention may also be administered as solutions for nasal application and may contain in addition to the compounds of this invention suitable buffers, tonicity adjusters, microbial preservatives, antioxidants and viscosity-increasing agents in an aqueous vehicle. Examples of agents used to increase viscosity are polyvinyl alcohol, cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, polysorbates or glycerin. Microbial preservatives added may include benzalkonium chloride, thimerosal, chloro-butanol or phenylethyl alcohol.

Additionally, the compounds provided by the invention can be administered topically or by suppository.

Formulations

Compounds of the formula I can be formulated for therapeutic administration in a number of ways. Descriptions of several exemplary formulations are given below.

Example A

Capsules or Tablets

Example A-1		Example A-2	
Ingredients	Quantity	Ingredients	Quantity
Compound of formula I	250 mg	Compound of formula I	50 mg
Starch	160 mg	Dicalcium Phosphate	160 mg
Microcrys. Cellulose	90 mg	Microcrys. Cellulose	90 mg
Sodium Starch Glycolate	10 mg	Stearic acid	5 mg
Magnesium Stearate	2 mg	Sodium Starch Glycolate	10 mg
Fumed colloidal silica	1 mg	Fumed colloidal silica	1 mg

The compound of formula I is blended into a powder mixture with the premixed excipient materials as identified above with the exception of the lubricant. The lubricant is then blended in and the resulting blend compressed into tablets or filled into hard gelatin capsules.

Example B

Parenteral Solutions

Ingredients	Quantity
Compound of formula I	500 mg
PEG 400	40% by volume
Ethyl Alcohol	5% by volume
Saline	55% by volume

- 5 The excipient materials are mixed and then added to one of the compounds of formula I in such volume as is necessary for dissolution. Mixing is continued until the solution is clear. The solution then filtered into the appropriate vials or ampoules and sterilized by autoclaving.

10

Example C

Suspension

Ingredients	Quantity
Compound of formula I	100 mg
Citric acid	1.92g
Benzalkonium chloride	0.025% by weight
EDTA	0.1 % by weight
Polyvinylalcohol	10% by weight
Water	q.s. to 100mL

- 15 The excipient materials are mixed with the water and thereafter one of the compounds of formula I is added and mixing is continued until the suspension is homogeneous. The suspension is then transferred into the appropriate vials or ampoules.

Example D

Topical Formulation

Ingredients	Quantity
Compound of formula I	5% by weight
Tefose 63	13% by weight
Labrafil M 1944 CS	3% by weight
Paraffin Oil	8% by weight
Methylparaben (MP)	0.15% by weight
Propylparaben (PP)	0.05% by weight
Deionized water	q.s. to 100

5

The proper amounts of Tefose 63, Labrafil M 1944 CS, Paraffin oil and water are mixed and heated at 75 °C until all components have melted. The mixture is then cooled to 50 °C with continuous stirring. Methylparaben and propylparaben are added with mixing and the mixture is cooled to ambient temperature. The compound of formula I is added to the mixture and blended well.

10

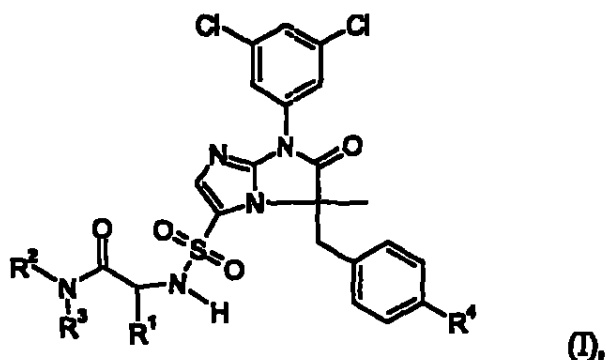
15

CLAIMS:

We Claim:

1. A compound of the formula I

5



wherein:

- R¹** is straight or branched alkyl of 1 to 3 carbon atoms which is optionally mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:
- 10 (i) oxo and
(ii) morpholino;
- R² and R³** are each independently selected from the group consisting of:
- 15 (A) hydrogen, and
(B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which alkyl group is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:
- (i) CONH₂ and
(ii) OH,
- 20 or R² and R³ together with the nitrogen atom between them form a piperazine ring; and
- R⁴** is:
- (A) cyano,
(B) pyrimidine which is mono- or disubstituted with NH₂ or
(C) trifluoromethoxy;
- 25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2. A compound of the formula I, in accordance with claim 1, wherein:

R¹ is a methyl group;

R² and R³ are each independently selected from the group consisting of:

5 (A) hydrogen and

(B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

(i) CONH₂ and

10 (ii) OH; and

R⁴ is:

(A) cyano or

(B) trifluoromethoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

3. A compound of the formula I, in accordance with claim 1 or 2, wherein:

R¹ is a methyl group;

R² and R³ are each independently selected from the group consisting of:

(A) hydrogen and

20 (B) straight or branched alkyl of 1 to 4 carbon atoms which is mono- or disubstituted with moieties independently selected from the group consisting of:

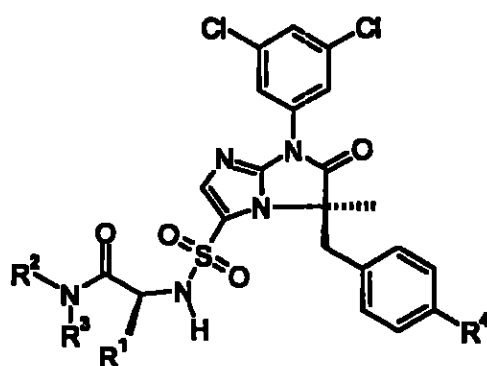
(i) CONH₂ and

(ii) OH; and

25 R⁴ is trifluoromethoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

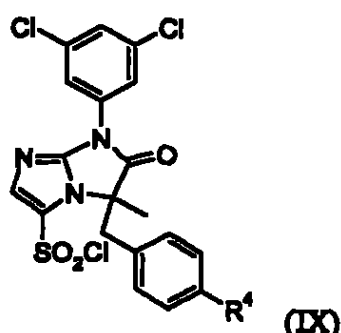
4. A compound of the formula I, in accordance with claim 1, 2 or 3, having the
30 absolute stereochemistry depicted below by formula I*:



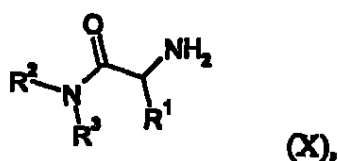
(I*).

5. A compound in accordance with claim 1, 2, 3 or 4, selected from the group consisting of:
- (a) (S)-2-[(R)-5-(4-Cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide;
- (b) (S)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-propionamide; (c) (S)-2-[(R)-7-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-5-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide; and (d) (S)-N-Carbamoylmethyl-2-[(R)-5-(4-cyano-benzyl)-7-(3,5-dichloro-phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-sulfonylamino]-propionamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with claim 1, 2, 3, 4 or 5 and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
7. A compound in accordance with claim 1, 2, 3, 4 or 5 for use as a medicament.
8. Use of a compound in accordance with claim 1, 2, 3, 4 or 5 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of inflammation or an inflammatory condition in a patient.

9. Use according to claim 8 wherein the condition to be treated is adult respiratory distress syndrome, shock, oxygen toxicity, multiple organ injury syndrome secondary to septicemia, multiple organ injury syndrome secondary to trauma, reperfusion injury of tissue due to cardiopulmonary bypass, myocardial infarction or use with thrombolysis agents, acute glomerulonephritis, vasculitis, reactive arthritis, dermatosis with acute inflammatory components, stroke, thermal injury, hemodialysis, leukapheresis, ulcerative colitis, necrotizing enterocolitis or granulocyte transfusion associated syndrome.
10. Use according to claim 8 wherein the condition to be treated is psoriasis, organ/tissue transplant rejection, graft vs. host reactions, or autoimmune diseases, including Raynaud's syndrome, autoimmune thyroiditis, dermatitis, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, insulin-dependent diabetes mellitus, uveitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis or systemic lupus erythematosus.
11. Use according to claim 8 wherein the condition to be treated is asthma.
12. Use according to claim 8 wherein the condition to be treated is the toxic effects of cytokine therapy.
13. A method for making a compound of the formula I according to claim 1, which method comprises reacting a compound of the formula IX

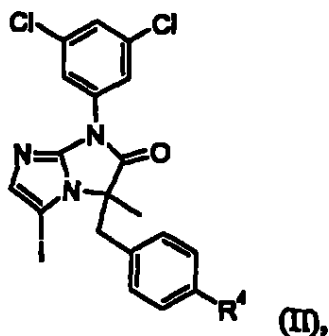


- wherein R⁴ is as defined in claim 1, with a compound of the formula X



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1, to obtain a compound of the formula I.

14. A method according to claim 13, wherein the compound of formula IX is obtained
5 by a method comprising reacting a compound of the formula II



wherein R^4 is as defined in claim 13, with a Grignard reagent followed by treatment with SO_2 and *N*-chlorosuccinimide to obtain a compound of the formula IX.

PATENT COOPERATION TREATY

1057

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

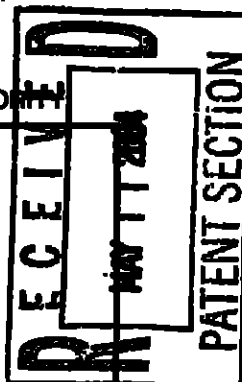
PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION
Attn. Raymond, Robert P.
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877-0368
UNITED STATES OF AMERICA



Examined U.P. - 4/30/2006

Date of mailing
(day/month/year)

06/05/2004

Applicant's or agent's file reference

9/261PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/33865

International filing date
(day/month/year)

27/10/2003

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

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

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Margarita Tzelepi

received
5/11/04

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9/261PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/33865	International filing date (day/month/year) 27/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/10/2002
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

DERIVATIVES OF (6, 7-DIHYDRO-5H-IMIDAZO (1, 2-ALPHA) IMIDAZ OLE-3-SULFONYLAMINO) - PROPIONAMIDE AND THEIR USE AS INHIBITORS UPON THE INTERACTION OF CAMS AND LEUKO INTEGRINS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 03/33865

59

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/33865

60

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/4164 A61P37/00 //(C07D487/04,235:00,
235:00)

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 A61P

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

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

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.
X	WO 01/07440 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application page 4 -page 5	1,6-8



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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 Apr11 2004

Date of mailing of the international search report

06/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/33865

61

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0107440	A	01-02-2001	
		AU 6209100 A	13-02-2001
		BG 106312 A	30-09-2002
		BR 0012666 A	09-04-2002
		CA 2383017 A1	01-02-2001
		CN 1372562 T	02-10-2002
		CZ 20020191 A3	17-04-2002
		EE 200200028 A	15-04-2003
		EP 1216247 A1	26-06-2002
		HR 20020051 A2	31-10-2003
		HU 0203971 A2	28-03-2003
		JP 2003505460 T	12-02-2003
		NO 20020275 A	04-02-2002
		NZ 517217 A	27-02-2004
		PL 352755 A1	08-09-2003
		SK 2562002 A3	02-07-2002
		TR 200200160 T2	21-10-2002
		WO 0107440 A1	01-02-2001
		US 2003203955 A1	30-10-2003
		US 6492408 B1	10-12-2002
		ZA 200200428 A	17-01-2003

PCT REQUEST

9/281PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.10.2003 10:31:20 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9/261PCT
I	Title of invention	DERIVATIVES OF [6,7-DIHYDRO-5H-IMIDAZO[1,2-ALPHA]IMIDAZOLE-3-SULFONYLAMINO]-PROPRIONAMIDE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.
II-5	Address:	900 Ridgebury Road P.O. Box 368 Ridgefield, CT 06877-0368 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	203-798-4868
II-9	Facsimile No.	203-798-4408
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	KELLY, Terence, Alfred
III-1-5	Address:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road P.O. box 368 Ridgefield, CT 06877-0368 United States of America

PCT REQUEST

9281PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.10.2003 10:31:20 AM

II-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	KIM, Jin, Mi
III-2-5	Address:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road P.O. Box 368 Ridgefield, CT 06877-0368 United States of America
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	LEMIEUX, Rene, Marc
III-3-5	Address:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road P.O. Box 368 Ridgefield, CT 06877-0368 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	RAYMOND, Robert, P.
IV-1-2	Address:	Boehringer Ingelheim Corporation 900 Ridgebury Road P.O. Box 368 Ridgefield, CT 06877-0368 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	203-798-9988
IV-1-4	Facsimile No.	203-798-4408
IV-1-5	Agent's registration No.	25,089
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	DEVLIN, Mary-ellen, M.(27,928); STEMPEL, Alan, R.(28,991); BOTTINO, Anthony, P.(41,629); POCCHIARI, Susan, K.(45,016); DATLOW, Philip, I.(41,482); WITKOWSKI, Timothy, X.(40,232); DOW, David, A.(46,124); MORRIS, Michael, P.(34513)

64

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GE GM KE LS MW NE SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protoc l and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and f the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG 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 ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	30 October 2002 (30.10.2002)
VI-1-2	Number	60/422,446
VI-1-3	Country	US

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	38	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	EEABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	49	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	DATLOW, Philip, I.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

66

PCT REQUEST

0/201PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.10.2003 10:31:20 AM

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PATENT COOPERATION TREATY

PD67

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

RAYMOND, Robert, P.
Boehringer Ingelheim Corporation
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877-0368
United States of AmericaFILE DEMAND - LO = 5/30/2004
ENR6 INT'L PK - 4/30/2005

Date of mailing (day/month/year) 15 January 2004 (15.01.2004)	
Applicant's or agent's file reference 9/261PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2003/033865	International filing date (day/month/year) 27 October 2003 (27.10.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 October 2002 (30.10.2002)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 Octo 2002 (30.10.2002)	60/422,446	US	29 Deca 2003 (29.12.2003)

received
1/30/04

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sabine Przymusinski
Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Telephone No. (41-22) 338.9484

From the INTERNATIONAL BUREAU

68

PCT
National Phase 4/3d05
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

RAYMOND, Robert, P.
Boehringer Ingelheim Corporation
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 21 May 2004 (21.05.2004)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 9/261 PCT			
International application No. PCT/US2003/03865	International filing date (day/month/year) 27 October 2003 (27.10.2003)	Priority date (day/month/year) 30 October 2002 (30.10.2002)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BE, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 21 May 2004 (21.05.2004) under No. WO 2004/041827

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Dorothee Mülhausen Facsimile No. +41 22 338 87 40
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

69

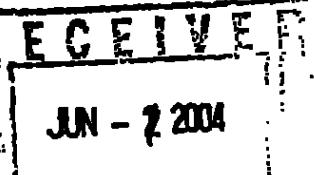
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

To:

RAYMOND, Robert, P.
Boehringer Ingelheim Corporation
900 Ridgebury Road
P.O. Box 388
Ridgefield, CT 06877-0388
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PD



National Phase 4/30/05

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 21 May 2004 (21.05.2004)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference 9/261PCT			
International application No. PCT/US2003/033865	International filing date (day/month/year) 27 October 2003 (27.10.2003)	Priority date (day/month/year) 30 October 2002 (30.10.2002)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.			

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, EG, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NI, NO, PG, PL, RO, RU, SK, SY
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).
Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

received
6/2/04

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Dorothee Mülhausen Facsimile No. +41 22 338 87 40
---	--

PATENT C OPERATION TREATY

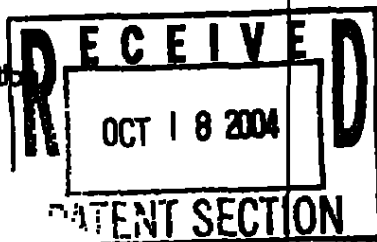
10 30

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

RAYMOND, Robert, P.
Boehringer Ingelheim Corporation
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



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

DATE U.P. - 4.30.05

Date of mailing
(day/month/year) 15.10.2004

Applicant's or agent's file reference
9261 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/33865

International filing date (day/month/year)
27.10.2003

Priority date (day/month/year)
30.10.2002

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

received
10/20/04

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Ullrich, J
Tel. +49 89 2399-8048



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9261 PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/US 03/3865	International filing date (day/month/year) 27.10.2003	Priority date (day/month/year) 30.10.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487D4			
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.			
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 4 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 807 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 opinion 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 25.03.2004		Date of completion of this report 15.10.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523655 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Boletti-Cremers, K Telephone No. +49 89 2399-8541 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/3865

1. 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

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/33865**

**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	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

24

POINT V.

The following document, quoted in the I.S.R., has been considered as relevant for the examination of the present application . Its numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

D1: WO-A-01/07440, cited in the application

1. Novelty.

Although generically disclosed in (1), the compounds of present application as claimed are not specifically disclosed in (1) and the application can thus be regarded as novel with respect to the content of (1).

2. Inventiveness.

Since the pharmacologically active compounds of present application appear to be the result of non inventive selections of the generic teachings of pharmacologically active compounds of (1), the Applicant is invited to show either by argumentation or technical evidence when the application will reach the regional proceedings , that the claimed compounds on file possess any advantage or surprising feature when they are compared with those of (1) in order to enable the acknowledgment of the inventiveness of the application with respect to the content of (1).

25

DERIVADOS DE [6,7-DIHIDRO-5H-IMIDAZO[1,2-a]IMIDAZOL-3-SULFONILAMINO]-PROPIONAMIDA

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5 1. CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere, en general, a una clase de derivados de [6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida, a la síntesis de estos compuestos, a su uso en el tratamiento de enfermeda-
10 des inflamatorias y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

2. INFORMACIÓN FUNDAMENTAL

La investigación de la última década ha ayudado a aclarar los acontecimientos moleculares que se producen en
15 las interacciones célula-célula en el cuerpo, especialmente aquellos acontecimientos implicados en el movimiento y en la actuación de las células en el sistema inmune. Véase generalmente, Springer, T. Nature, 1990, 346, 425-434. Las proteínas de la superficie de la célula y, especialmente,
20 las Moléculas de Adhesión Celular ("CAMs") y "Leucointegrinas", incluyendo LFA-1, MAC-1 y gp150,95 (aludidas en la nomenclatura WHO como CD18/CD11a, CD18/CD11b y CD18/CD11c, respectivamente) han sido correspondientemente el sujeto de la investigación y desarrollo farmacéutico, teniendo como
25 objetivo la intervención en los procesos de extravasación de leucocitos a los lugares dañados y el movimiento de leucocitos a los distintos objetivos. Por ejemplo, actualmente se cree que antes de la extravasación de los leucocitos, que es un componente prioritario de la respuesta inflamato-
30 ria, ocurre la activación de las integrinas constitutivamente expresada sobre los leucocitos y seguida por una interacción ligando/receptor fuerte entre las integrinas (por ejemplo, LFA-1) y una o varias moléculas de adhesión inter-

celular distintas (ICAMs) llamadas ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 o ICAM-4 que están expresadas sobre superficies celulares endoteliales de los vasos sanguíneos y sobre otros leucocitos. La interacción de las CAMs con las Leucointegrinas es una etapa vital en el funcionamiento normal del sistema inmune. Los procesos inmunes como la presentación de antígenos, la citotoxicidad mediada por células-T y la extravasación de leucocitos requieren la adhesión celular medida por ICAMs que interactúa con las Leucointegrinas. Véase generalmente, Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R. *Adv. Pharmacol.* 1994, 25, 117-138 y Diamond, M.; Springer, T. *Current Biology*, 1994, 4, 506-532.

Se ha identificado un grupo de individuos carentes de la expresión apropiada de Leucointegrinas, una condición llamada "Deficiencia de la Adhesión de Leucocitos" (Anderson, D. C.; et al., *Fed. Proc.* 1985, 44, 2671-2677 y Anderson, D. C.; et al., *J. Infect. Dis.* 1985, 152, 668-689). Estos individuos son incapaces de dar una respuesta(s) inmune y/o inflamatoria normal debido a una incapacidad de sus células de adherirse a los sustratos celulares. Estos datos muestran que las reacciones inmunes se mitigan cuando los linfocitos son incapaces de adherirse de forma normal debido a la pérdida de moléculas de adhesión funcional de la familia CD18. En virtud del hecho de que los pacientes LAD que pierden CD18 no pueden dar una respuesta inflamatoria, se cree que el antagonismo de las interacciones CD18, CD11/ICAM también inhibirá una respuesta inflamatoria.

Se ha demostrado que el antagonismo de la interacción entre los CAMs y las Leucointegrinas pueden realizarla agentes dirigidos contra cada componente. Específicamente, el bloqueo de las CAMs, como se muestra en el ejemplo ICAM-1, o de las Leucointegrinas, como en por ejemplo LFA-1, por anticuerpos dirigidos contra cada una o ambas de estas mo-

lécúlas inhibe efectivamente repuestas inflamatorias. Los modelos *in vitro* de respuesta inmune e inflamatoria inhibida por anticuerpos a las CAMs o a Leucointegrinas incluye proliferación de linfocitos de mitógenos inducidos o antígenos, agregación homotípica de linfocitos, citólisis mediada con células-T y tolerancia inducida de antígenos específicos. La relevancia de los estudios *in vitro* se ha sostenido por los estudios *in vivo* con anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 o LFA-1. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra LFA-1, pueden prevenir el rechazo del injerto de tiroides y prolongar la supervivencia del trasplante de corazón en ratones. (Gorski, A.; *Immunology Today*, 1994, 15, 251-255). Es muy significativo, que los anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 se han mostrado eficaces *in vivo* como agentes antiinflamatorios en enfermedades humanas como rechazo al trasplante renal y artritis reumatoide (Rothlein, R. R.; Scharschmidt, L., en: *Adhesion Molecules*; Wegner, C. D., Ed.; 1994, 1-38, Cosimi, C. B.; et al., *J. Immunol.* 1990, 144, 4604-4612 y Kavanaugh, A.; et al., *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 992-1004) y los anticuerpos dirigidos contra LFA-1 han demostrado efectos inmunosupresores en trasplantes de médula espinal y en la prevención del rechazo temprano de trasplantes renales (Fischer, A.; et al., *Lancet*, 1989, 2, 1058-1060 y Le Mauff, B.; et al., *Transplantation*, 1991, 52, 291-295).

También se ha demostrado que una forma soluble recombinante de ICAM-1 puede actuar como inhibidor de la interacción de ICAM-1 con LFA-1. ICAM-1 soluble actúa como un antagonista directo de interacciones CD18, CD11/ICAM-1 sobre las células y muestra actividad inhibidora en modelos *in vitro* de respuesta inmune como la respuesta de linfocitos mezclados humanos, las respuestas de la célula T citotóxica y la proliferación de células T en los pacientes

diabéticos en respuesta a las células isleta (Becker, J. C.; et al., *J. Immunol.* 1993, 151, 7224 y Roep, B. O.; et al., *Lancet*, 1994, 343, 1590).

Así, la técnica anterior ha demostrado que las moléculas de proteína grandes que antagonizan la unión de los CAMs a las Leuointegrinas tienen potencial terapéutico para mitigar las respuestas inflamatoria e inmunológica asociadas generalmente con la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Sin embargo, las proteínas tienen deficiencias significativas como agentes terapéuticos, incluida la capacidad de administrarse oralmente y la inmunorreactividad potencial que limita la utilidad de estas moléculas para la administración crónica. Además, las terapias basadas en proteínas son generalmente caras de realizar.

Por consiguiente, las moléculas pequeñas que tienen la misma capacidad que las moléculas de proteína grandes para antagonizar selectiva y directamente la unión de los CAMs a las Leuointegrinas serán agentes terapéuticos preferibles.

Se han descrito varias moléculas pequeñas en la bibliografía que afectan a la interacción de las CAMs y las Leuointegrinas. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. 6.355.664 y el WO 98/39.303 correspondiente muestran un tipo de pequeña molécula, con un núcleo de hidantoina, que son inhibidores de la interacción de LFA-1 e ICAM-1. De mayor relevancia para esta invención es WO 01/07.440 A1, que muestra compuestos que en lugar de ello tienen un núcleo de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol. Aunque los compuestos que están descritos específicamente en WO 01/07440 A1 tienen un efecto inhibidor más potente sobre la interacción de CAMs y Leuointegrinas que la de las hidantoínas de la Patente de EE.UU. 6.355.664 y el WO9.839.303 correspondien-

te; sin embargo no son agente terapéuticos ideales porque la velocidad a la que se metabolizan es demasiado alta.

Por consiguiente, el problema que resolver con esta invención es encontrar moléculas pequeñas que tengan no sólo un buen efecto inhibidor sobre la interacción de CAMs y Leuointegrinas, sino que también se metabolicen a una velocidad que no sea excesivamente rápida.

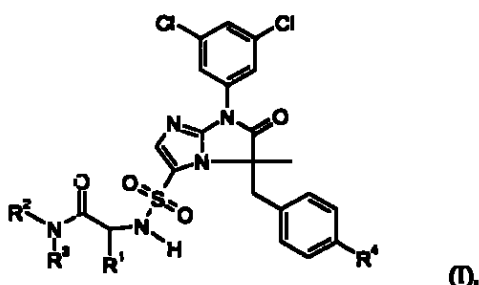
BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La invención es un subconjunto o una selección de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazoles que se describen genérica, pero no específicamente en WO 01/07.440 A1. Sorprendentemente, los compuestos incluidos dentro de la invención muestran no sólo un buen efecto inhibidor sobre la interacción de CAMs y Leuointegrinas sino que se metabolizan mucho más lentamente que los compuestos descritos específicamente en WO01/07.440 A1. Los compuestos de la invención resuelven el problema del metabolismo excesivamente rápido.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención comprende compuestos de fórmula I

25



30

en que:

R¹ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono que está mono o disustituido con restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

- (i) oxo y
- (ii) morfolino;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que comprende:

- 5 (A) hidrógeno, y
- (B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono cuyo grupo alquilo está mono o disustituido con restos independientemente seleccionados del grupo que comprende:

- 10 (i) CONH_2 y
- (ii) OH,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno entre ellos forman un anillo de piperazina; y R^4 es:

- (A) ciano,
- 15 (B) pirimidina que está mono o disustituida con NH_2 o
- (C) trifluorometoxi.

Los compuestos preferidos de la invención son los de la fórmula I, en la que

R^1 es un grupo metilo;

- 20 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que comprende:

- (A) hidrógeno y
- (B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono que está mono o disustituido con restos inde-
- 25 pendientemente seleccionados del grupo que comprende:

- (i) CONH_2 y
- (ii) OH; y

R^4 es:

- (A) ciano o
- 30 (B) trifluorometoxi.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I en la que:

R^1 es un grupo metilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en:

(A) hidrógeno y

(B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono que está mono o disustituido con restos independientemente seleccionados del grupo que comprende:

(i) CONH_2 ; y

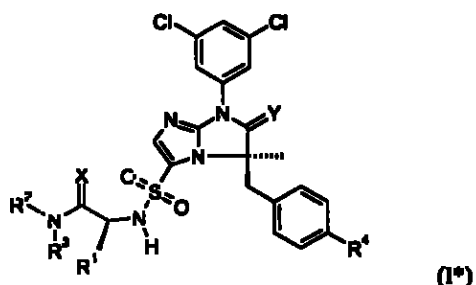
(ii) OH ; y

R^4 es trifluorometoxi.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula I tienen al menos dos centros quirales. En un aspecto genérico preferido finalmente, la invención incluye compuestos de fórmula I con la estereoquímica absoluta expresada a continuación por la fórmula I*.

15

20



Específicamente preferidos son los compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que comprende:

(S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida;

(S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-propionamida;

(S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida; y

(S)-N-carbamoilmetilo-2-[(R)-5-(4-ciano-benzil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida.

La invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

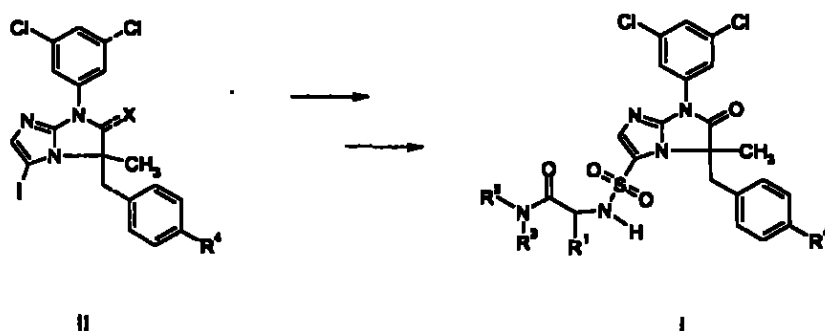
10

Métodos de síntesis generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos generales descritos a continuación. Típicamente el proceso de la reacción puede monitorizarse por cromatografía de capa fina (TLC) si se desea. Si se desea, los productos e intermediarios pueden purificarse por cromatografía sobre gel de sílice y/o recristalización y caracterizarse por uno o más de las siguientes técnicas: NMR, espectroscopía de masa y punto de fusión. Los materiales de partida y los reactivos están disponibles comercialmente o pueden prepararlos los expertos en la técnica utilizando los métodos descritos en la bibliografía química.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir del intermediario II. La síntesis del intermediario II la explican Wu et al.; EE.UU. La solicitud no provisional Ser. No. 09/604,312 y Frutos et al. EE.UU., 6.441.183, ambas incorporadas aquí por referencia.

30

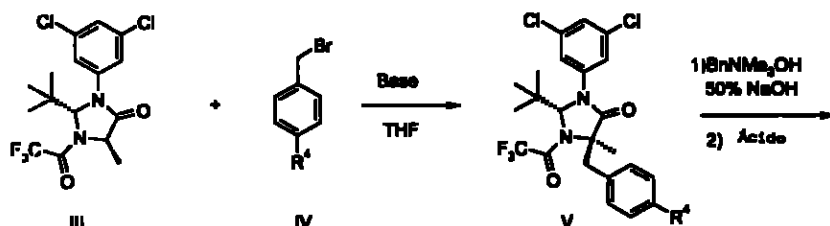


El intermediario II puede prepararse por el procedimiento ilustrado en el Esquema I.

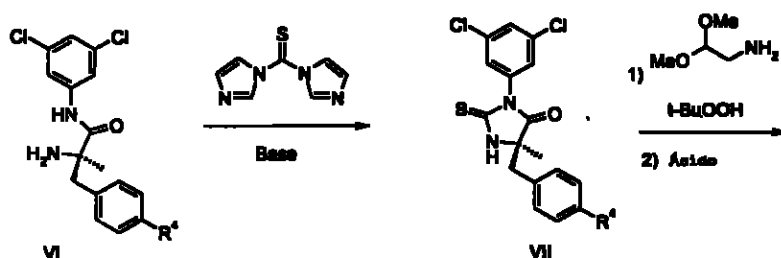
Esquema I

5

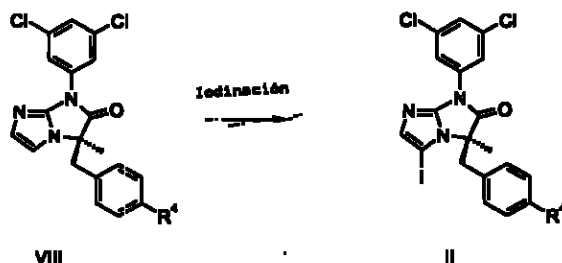
10



15



20



25

Como se ilustra arriba, el intermediario III se desprotona con una base apropiada como una bis(trimetil-silil)amida de litio a aproximadamente -20°C a -30°C y se alquila después con un haluro de bencilo preferiblemente un bromuro de bencilo (IV) para producir V. La hidrólisis del grupo de trifluoroacetamida de V, por ejemplo, por tratamiento con hidróxido de benciltrimetilamonio acuoso al 40% en dioxano/NaOH al 50%, seguido por el tratamiento con áci-

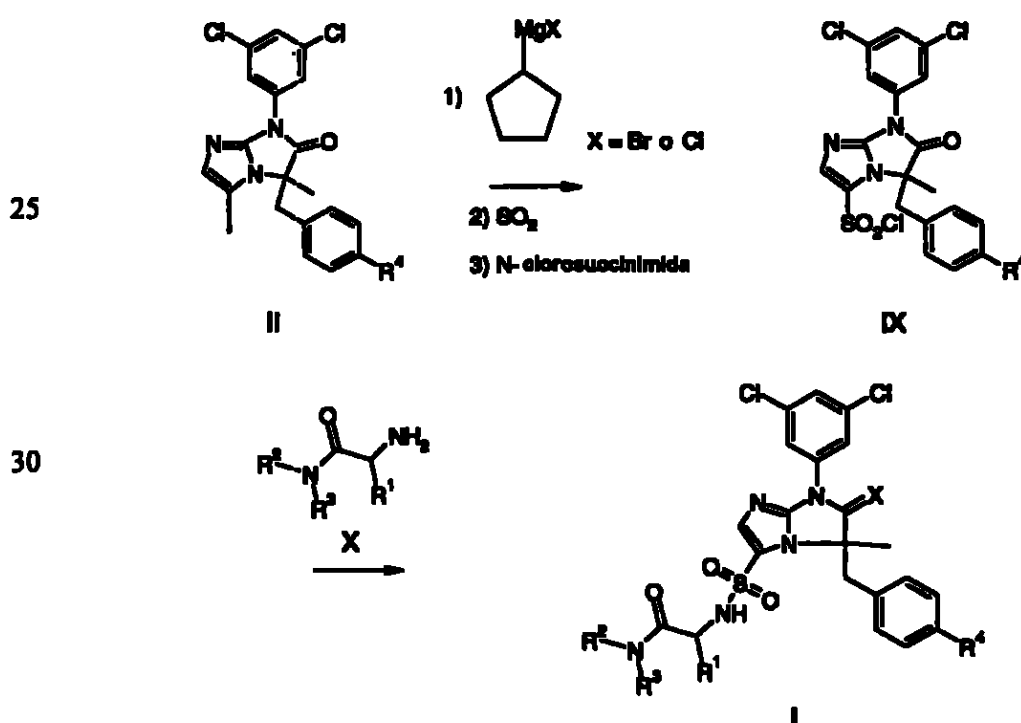
30

do, como HCl, proporciona VI. El tratamiento de VI con tio-
 carbonildiimidazol en presencia de una base como 4-(N,N-
 dimetilamino)piridina proporciona VII. El tratamiento de
 VII con una solución de aminoacetaldehído dimetilacetal y
 5 t-butilhidroperóxido, seguido por el tratamiento del acetal
 intermediario con un ácido como ácido p-toluensulfónico
 proporciona VIII. La yodación de VIII por tratamiento con
 un agente yodador como N-yodosuccinamida proporciona II.

El método utilizado para la preparación del interme-
 10 diario III, el tratamiento de la amida formada a partir de
 N-Boc-D-alanina y 3,5-dicloroanilina con ácido trifluoroa-
 cético para extraer el grupo-Boc, seguido por el tratamien-
 to con pivalaldehído y la acilación de la imidazolodona re-
 sultante con anhídrido trifluoroacético se describe en
 15 EE.UU. 6.414.161, citado antes, y la bibliografía química
 (N. Yee, Org Lett., 2000, 2, 2781).

La síntesis de los compuestos de fórmula I a partir
 del intermediario II se ilustra en el Esquema II.

20 Esquema II



8

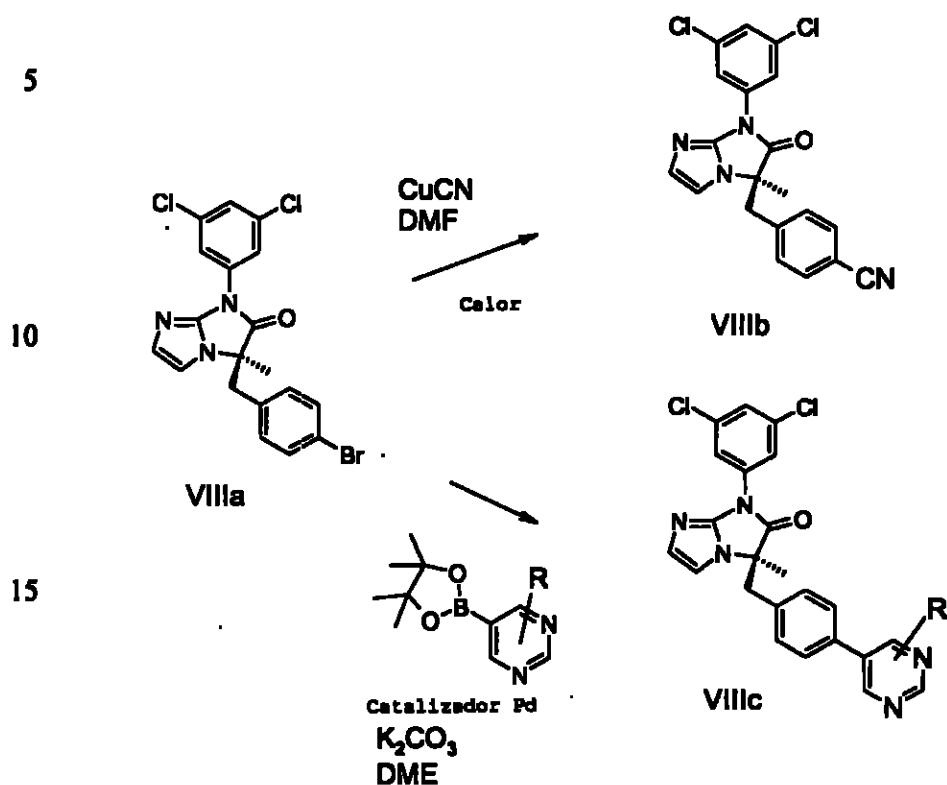
Como se ilustra arriba, el tratamiento de II con un reactivo Grignard, como bromuro o cloruro de ciclopentilmagnesio, seguido de un tratamiento de la sal de magnesio resultante con SO₂ y después N-clorosuccinimida proporciona el cloruro de sulfonilo IX. El tratamiento de IX con la amina deseada (X) en presencia de una base conveniente como trietilamina, proporciona el producto deseado de fórmula (I). Los productos intermedios X están disponibles comercialmente o bien se preparan fácilmente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente por métodos conocidos en la técnica. El producto inicial de fórmula I puede además modificarse por métodos conocidos en la técnica para proporcionar compuestos adicionales de la invención. Se proporcionan varios ejemplos en la sección de Ejemplos de síntesis.

Los R⁴ deseados sobre compuestos de fórmula I pueden obtenerse por selección del producto intermedio adecuadamente sustituido IV en el Esquema I. Alternativamente, el compuesto intermedio VIII que tiene R⁴ que es Br (VIIIa) puede convertirse en compuestos intermedios que tienen R⁴ que es CN o un grupo 5-pirimidilo sustituido como se ilustra en el Esquema III

25

30

Esquema III



Como se ilustra más arriba, el bromuro de arilo VIIIa se trata con una sal de cianuro, preferiblemente CuCN y se calienta en un disolvente conveniente como DMF para proporcionar el producto ciano intermedio VIIIb. El tratamiento de VIIIa con un éster de boronato de pirimidina como 5-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2] en la presencia de un catalizador de paladio como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferro-ceno]-dicloropaladio(II)· C_2Cl_2 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{C}_2\text{Cl}_2$) y una base como carbonato de potasio en un disolvente apropiado (reacción de Suzuki), por ejemplo dimetoxietano, proporciona el producto intermedio de pirimidina (VIIIc). Los productos intermedios VIIIb y VIIIc pueden convertirse en los productos deseados de la fórmula I por los procedimientos descritos

en los Esquemas I y II. La reacción de Suzuki para convertir $R^4 = \text{Br}$ en $R^4 = \text{a}$ una pirimidina opcionalmente sustituida puede también llevarse a cabo sobre un compuesto de fórmula I. La reacción de Suzuki puede también realizarse de manera inversa. El bromuro VIIIA (o un compuesto de fórmula I con $R^4 = \text{Br}$) puede convertirse en un éster de boronato por ejemplo por tratamiento con bis(pinacolato)diboro en la presencia de un catalizador de paladio como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y después hacerle reaccionar con el deseado bromuro de pirimidilo.

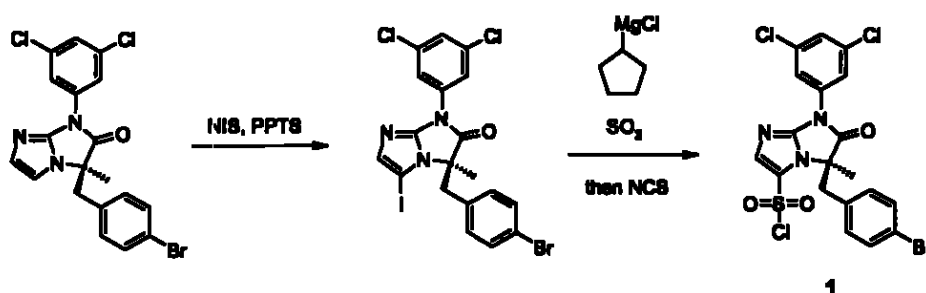
La invención se describe además por los siguientes ejemplos de síntesis.

Ejemplos de síntesis

15

Ejemplo I: Síntesis de cloruro de (R)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo-[1,2-a]imidazol-3-sulfonilo

20



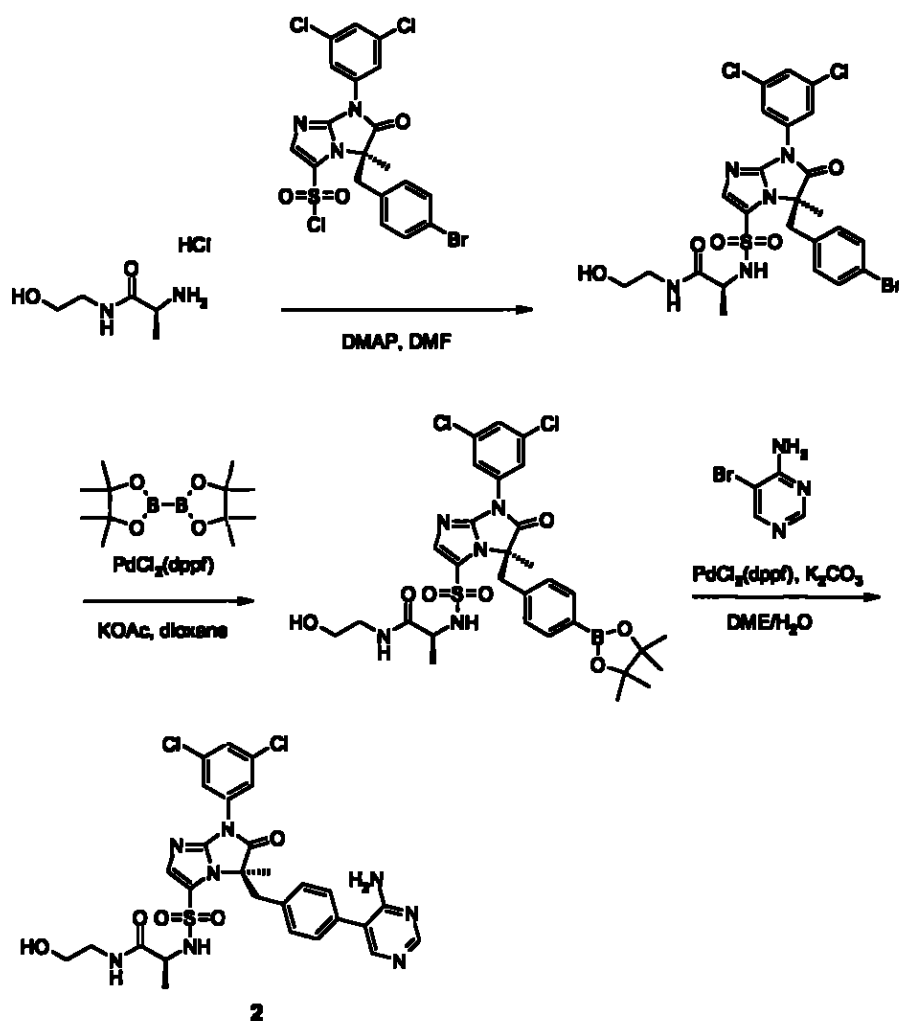
Una solución de (R)-3-(4-bromo-bencil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona en THF (0,12 M) se trató con N-iodosuccinimida (1,05 equiv) y p-toluensulfonato de piridinio (0,1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se diluyó después con EtOAc y se lavó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%

y agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el yoduro deseado.

Una solución del yoduro anterior en THF (0,12 M) se enfrió a -40°C y se añadió c-pentilcloruro de magnesio (1,05 equiv) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a -40°C durante 1 hora, se añadió SO_2 (g) colocando una aguja de admisión justo encima de la superficie de la mezcla de reacción durante 1,5 minuto. La mezcla amarillo brillante se calentó a -20°C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se burbujeó N_2 (g) a través de la mezcla durante 20 minutos seguido de concentración y bombeo bajo alto vacío durante 12 horas. La espuma amarilla resultante se disolvió en THF (0,1M) y se enfrió a -20°C y una solución de N-clorosuccinimida (1,2 equiv) en THF se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a -20°C durante 1 hora la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con dos porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera enfriada en hielo, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionó cloruro de (R)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]-imidazol-3-sulfonilo como un sólido.

Ejemplo 2: (S)-2-[(R)-5-[4-(4-amino-pirimidin-5-il)-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (660,4, M+1):

15



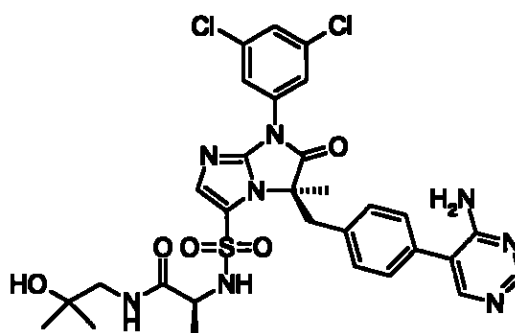
A una suspensión de la sal hidroc্লoruro de (S)-2-amino-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (0,53 g, 3,2 mmol, 3 equiv) en 10 ml de DMF se añadió DMAP (4 equiv), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solución se añadió cloruro de (R)-5-(4-bromobencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-sulfonilo) (0,580 mg, 1,06 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con agua diluida, HCl, NaHCO_3 , y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró.

La purificación del producto crudo por cromatografía de gel de sílice dio 0,305 ml del producto deseado.

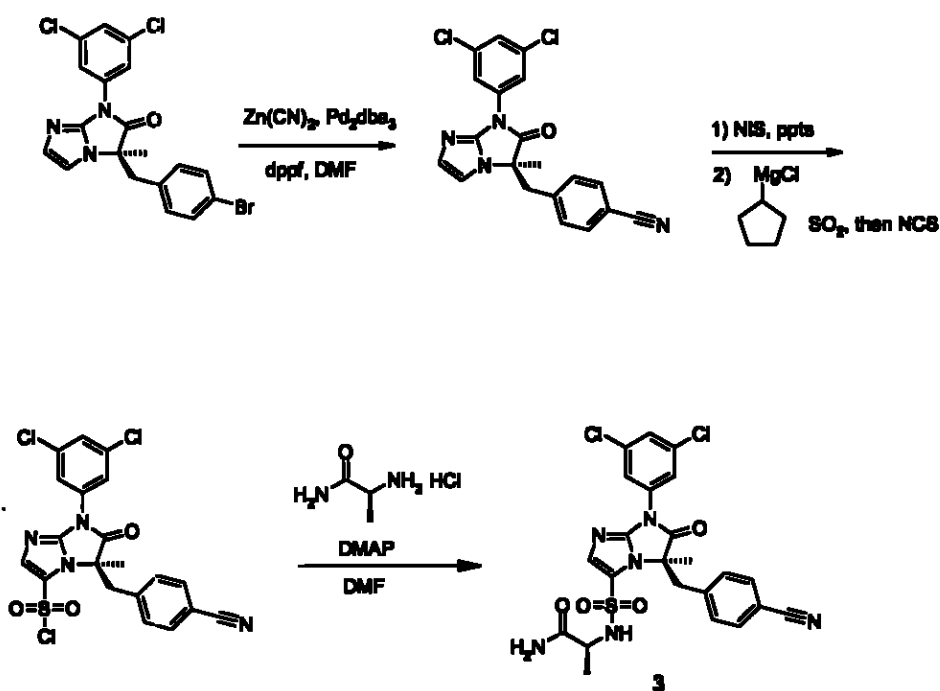
Una mezcla de (S)-2-[(R)-5-(4bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]-imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (0,310 g, 0,473 mmol), bispinacolato)diboro (0,240 g 0,946 mmol) y KOAc (0,140 g, 1,419 mmol) en 29 ml de dioxano se sometieron a reflujo con N₂ durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,039 g, 0,047 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con 150 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 0,204 g (62%) del boronato.

Una mezcla del boronato anterior (0,204 g, 0,295 mmol), 5-bromo-2-amino-pirimidina (0,078 g, 0,0443 mmol), y K₂CO₃ (0,122 g, 0,885 mmol) en 8 ml de dimetoxietano y 1,2 ml de agua se sometió a reflujo con N₂ durante 20 minutos. PdCl₂ (dppf) (0,025 g, 0,0030 mmol) se añadió, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice y TLC preparativa para conseguir 0,062 (32%) del compuesto del título (660,4, M+1): El compuesto siguiente se preparó por procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2:

(S)-2-[(R)-5-[4-(4-amino-pirimidin-5-il)-bencil]-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]-imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (687,1, M+1):



Ejemplo 3: Síntesis de (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida



A una solución de (R)-3-(4-bromo-bencil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-1H-imidazo[1,2- α]imidazol-2-ona (3,0 g, 6,6 mmol) en DMF (60 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,47 g 4,0 mmol). La solución resultante se desgasificó con una co-

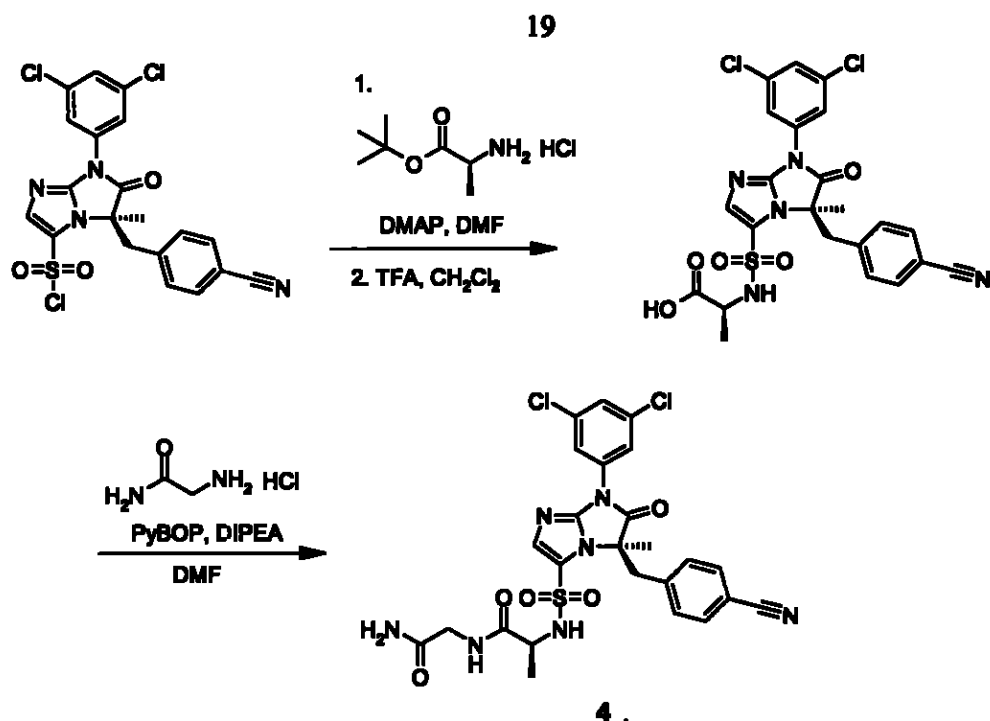
rriente fuerte de N₂ durante 2 horas. Se añadieron Pd₂dba₃ y dppf y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó después con agua y salmuera, después se secó y se filtró y el residuo se purificó sobre Florisil para conseguir 2,42 g del producto deseado. Este producto se trató después de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]-imidazol-3-sulfonilo.

Hidrocloreuro de L-alaninamida (0,151 g, 1,209 mmol) se disolvió en DMF anhidro y se añadió DMAP (0,197 g, 1,612 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-sulfonilo (0,24 g, 0,484 mmol) en DMF anhidro a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos adicionales. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, HCl 1N y después agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para conseguir 0,211 g del compuesto del título como un sólido escamoso blanco (M+1, 547,2).

25

Ejemplo 4: Síntesis de (S)-N-carbamoylmetil-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-α]imidazol-3-sulfonilamino)-propionamida

30

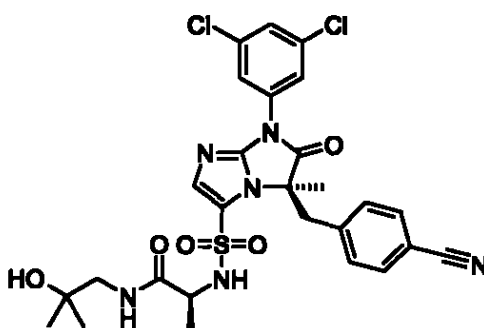


Hidrocloreuro de L-alanina t-butil éster (0,88 g, 4,84
 5 mmol) se disolvió en DMF anhidra (10 ml) y se añadió DMAP
 (0,79 g, 6,46 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y cloruro de
 (R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-
 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-sulfonilo (0,80 g,
 10 1,61 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 10
 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (x3), HCl
 1N en NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄
 y se concentró. El producto crudo se purificó por columna
 15 de cromatografía de columna de gel de sílice utilizando
 C₂Cl₂-MeOH (98:2) como eluyente para conseguir 0,94 g de la
 sulfonamida t-butil éster. El producto resultante se trató
 con ácido trifluoroacético (5ml) en C₂Cl₂ (10 ml) a tempe-
 ratura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se
 20 diluyó con C₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se
 secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró para conseguir

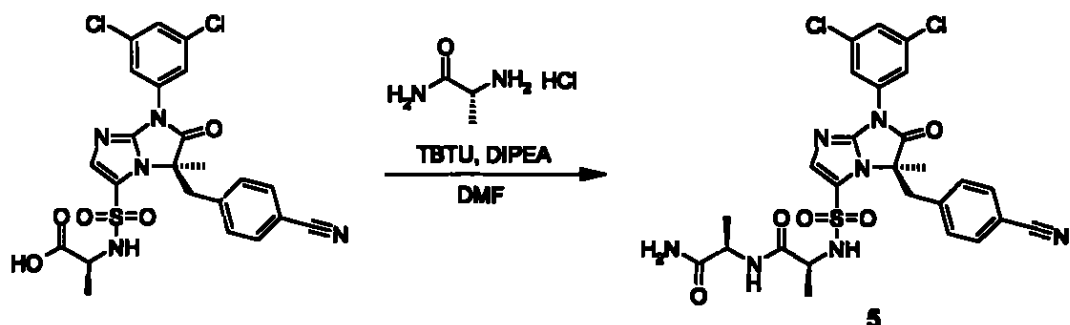
0,67 g de ácido (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-imidazol-3-sulfonilamino]-propiónico como una espuma blanca.

- 5 El ácido carboxílico anterior (0,05 g, 0,091 mmol) se disolvió en DMF anhidro (2ml) y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (0,071 g, 0,137 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió hidrocloreuro de glicinamida (0,015 g, 0,137 mmol) a la mezcla seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (x2), 10 HCl 1N, NaHCO₃ saturado y después agua (x1). La fase orgánica se secó después sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice utilizando C₂Cl₂-MeOH (95:5) como eluyente para conseguir 0,043 del compuesto del título como 15 una espuma blanca (M+1, 604,2).

- El compuesto siguiente se hizo por procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo anterior: (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-sulfonilamino)-N-(2-hidrox-2-metil-propil)-propionamida: (M+1, 619)propionamida 25



Ejemplo 5: Síntesis de (S)-N-((R)-1-carbamoylmetil-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida

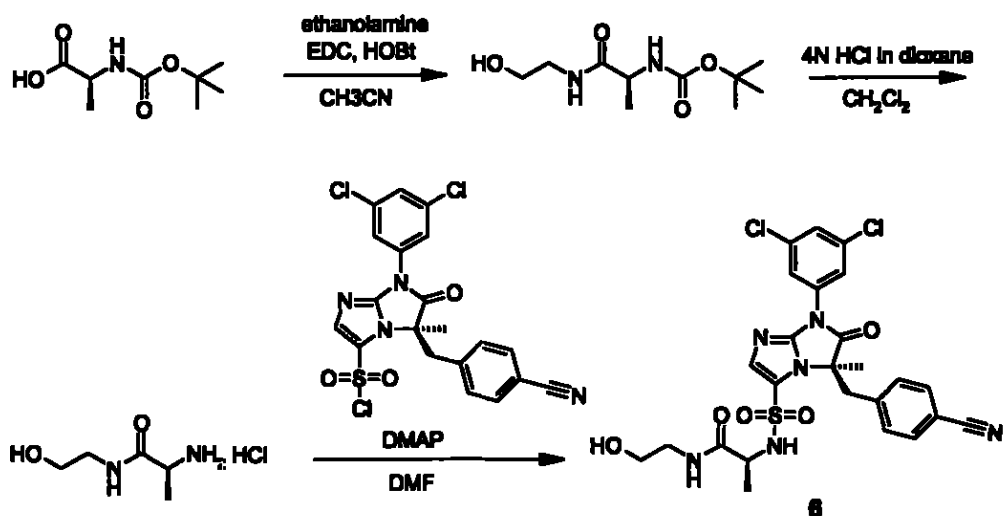


El ácido (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil-7-(3,5-dicloro-
 10 fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propiónico (véase ejemplo 14) (0,05 g, 0,091 mmol) se disolvió en DMF anhidra (2ml) y se añadió TBTU (0,044 g, 0,137 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 15 10 minutos y se añadió hidrocloruro de D-alaninamida (0,017 g, 0,137 mmol) a la mezcla seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,227 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (10 ml) y
 20 se lavó con agua, HCL 1 N, NaHCO₃ y después agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice para conseguir 0,035 g del compuesto del título como una espuma blanca (M+1,618,2).

25

Ejemplo 6: Síntesis de (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo-

[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-
propionamida



5

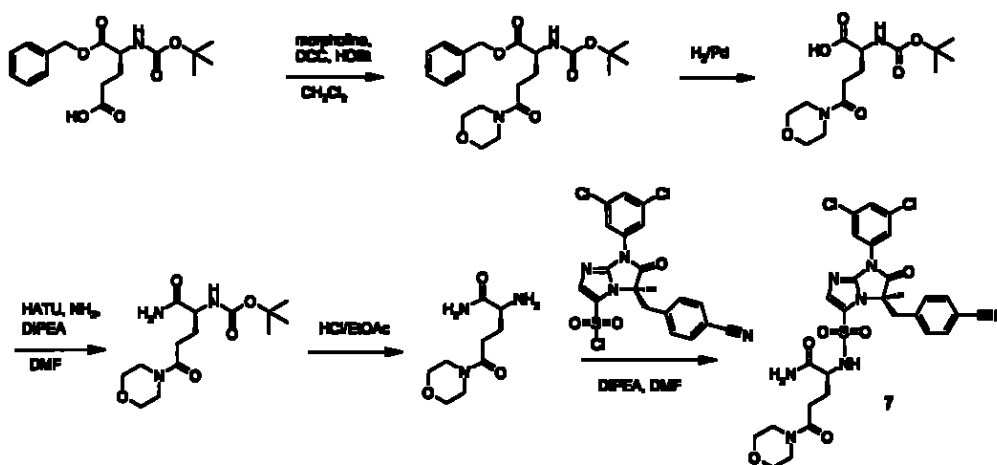
Una mezcla de L-Boc-alanina (0,40g, 2,11 mmol), etanolamina (0,15 ml, 2,54 mmol) y HOBT (0,29 g, 2,11 mmol) en CH_3CN anhidro (9 ml) se enfrió a 0°C y se añadió hidroclo-
10 ruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (0,49 g, 2,54 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 5%. La capa acuosa se extra-
15 jo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para conseguir 0,38 g del producto acoplado como un aceite incoloro.

El alcohol anterior (0,34 g, 1,45 mmol) se disolvió en
20 CH_2Cl_2 (3 ml) y se añadió HCl 4N en dioxano (3 ml) a la solución. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para conseguir hidroclo-
ruro de (S)-2-amino-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida.

A una solución de la sal de amina anterior (0,043 g, 0,254 mmol) en DMF anhidro, se añadió DMAP (0,037 g, 0,303 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió entonces cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilo (0,036 g, 0,073 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice para conseguir 0,035 g del compuesto del título como una espuma blanca (M+1, 591,1).

Ejemplo 7: Amida del ácido (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-5-morfolin-4-il-5-oxo-pentanoico

20



A una mezcla del 1-bencil éster del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanodioico (4.5 g, 13.4 mmol), morfolina (1.29 mL, 14.8 mmol), HOBT (1.89 g, 14.0 mmol) en

25

CH₂Cl₂ (18 ml) a 0 °C, se añadió lentamente una solución de DCC (2,89 g, 14.0 mmol) en C₂Cl₂ (18 ml). La solución se lavó con NaHCO₃, 1 N HCl, y finalmente salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se filtró. La evaporación del disolvente proporcionó la amida deseada (5,42 g) como un sólido blanco.

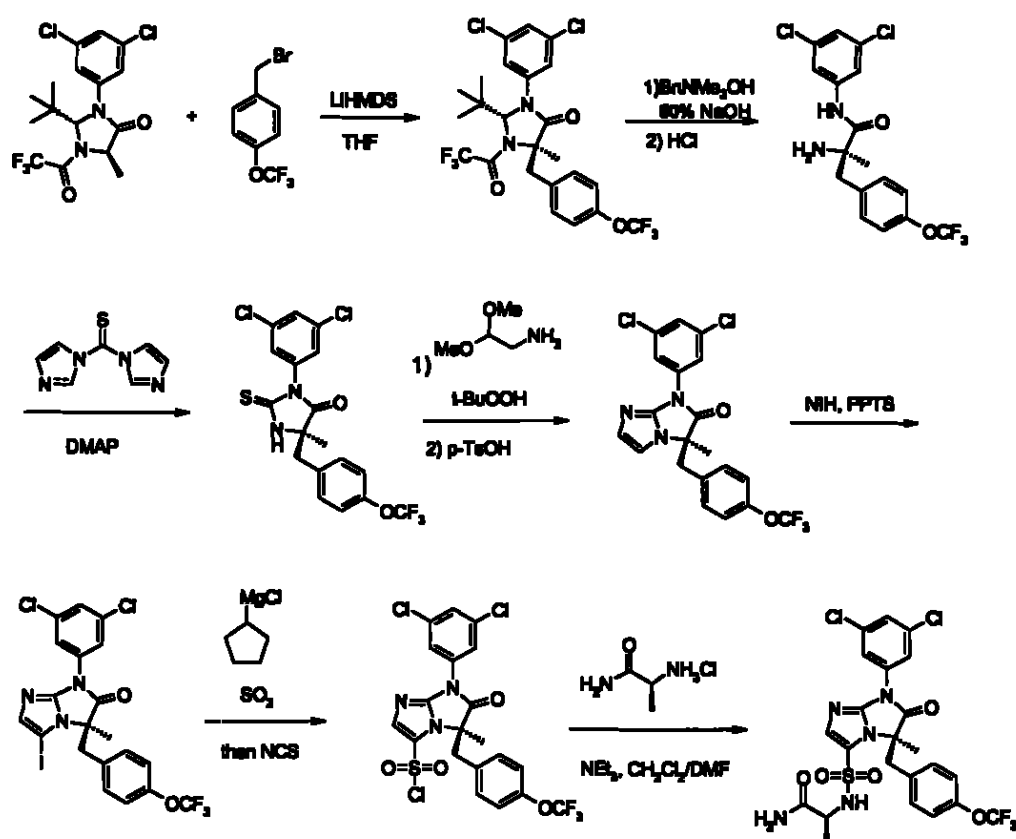
Una mezcla de la amida anterior (6,17 g, 1,52 mmol) y Pd/C al 10% (0,52 g) en EtOAc (50 ml) se hidrógeno bajo presión atmosférica durante 24 horas. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-morfolin-4-il-5-oxo-pentanoico (3,12 g) como una espuma que se usa sin purificación posterior.

Se burbujeó gas amoníaco dentro de una solución del ácido carboxílico obtenido antes (3,12 g, 9,86 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio (HATU) (5,25 g, 13,8 mmol) en DMF (30 ml) con agitación durante 20 minutos. A la suspensión amarilla resultante se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,15 ml, 29,5 mmol) mediante jeringa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se disolvió en C₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ saturado, HCl 1 N y finalmente salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se recristalizó desde EtOAc para proporcionar la amida (1,16 g) como un sólido blanco.

El grupo Boc se separó con HCl en EtOAc y el resultante hidrocloreuro de la amida del ácido (S)-2-amino-5-morfolin-4-il-5-oxo-pentanoico se recogió por filtración en vacío y se utilizó sin purificación posterior. A una solución agitada de cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-imidazol-3-sulfonilo (76 mg, 0,13 mmol) en DMF (4 ml) se

añadió N,N-diisopropiletilamina (60 μ L, 0,39 mmol) y el hidrocloreuro de la amina (100 mg, 0,4 mmol). Después de agitar durante la noche el DMF se separó bajo vacío y el residuo resultante se cromatografió bajo gel de sílice. El producto se purificó después por HPLC semipreparativa para proporcionar 32 mg del compuesto del título como un sólido blanco (M+1, 674,04).

Ejemplo 8: Síntesis de (S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida



8

Bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) (38,0 mL, 1 M en THF) se añadió lentamente gota a gota durante 25 minutos a una solución de (2S,5R)-2-terc-butil-3-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-imidazolidin-4-ona
5 (10,0 g, 25,17 mmol) en 60 ml de THF a -20°C. Después de agitación a -20°C durante 20 min., se añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (6,04 ml, 37,76 mmol) en 30 mL de THF durante 20 minutos. La mezcla se agitó a -20°C durante 45 minutos, se calentó a -5°C
10 durante 1 hora y después se vertió sobre 50 ml de solución saturada de NH₄Cl solución enfriada en hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró
15 con hexanos para proporcionar 12,5 g (87%) de (2R,5R)-2-terc-butil-3-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-imidazolidin-4-ona como un sólido blancuzco.

A una solución de la imidazolidinona anterior (6,0 g, 20 10,5 mmol) en 40 ml de dioxano se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio acuoso al 40% (6,59 g, 15,75 mmol) a temperatura ambiente. Cuando se hubo calentado la mezcla a 40°C, se añadió hidróxido sódico acuoso al 50% (1,68 g, 21,0 mmol) gota a gota lentamente durante 5 min. La mezcla
25 se agitó a 40°C durante 18 horas, después se añadió lentamente una solución de 6,4 g de HCl concentrado en 3,3 ml de agua gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 5 horas adicionales, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadieron 50
30 ml de tolueno al residuo, y la mezcla bifásica se agitó fuertemente mientras se añadía lentamente gota a gota hidróxido sódico acuoso al 50% (3,0 g) (pH de la fase acuosa ≥10). La capa acuosa se extrajo con tolueno, y las fases

orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se se-
caron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para conse-
guir 4,24 g de (R)-2-amino-N-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-3-
(4-trifluorometoxi-fenil)-propionamida como un aceite ma-
5 rrón claro.

A una solución de la propionamida anterior (4,24 g,
10,41 mmol) en 30 ml de THF se añadió tiocarbonildiimidazol
(2,81 g, 15,77 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,127
g, 1,04 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 17
10 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El
residuo aceitoso de color naranja se disolvió en 50 ml de
tolueno y se trató lentamente gota a gota con 20 ml de so-
lución de HCl acuoso al 5%. Después de agitar la mezcla du-
rante 10 minutos, la capa acuosa se separó y se extrajo con
15 tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua
y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se con-
centraron para proporcionar 4,48 g de (R)-3-(3,5-dicloro-
fenil)-5-metil-2-tioxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-imida-
zolidin-4-ona como una espuma naranja.

20 A una solución de la tiohidantoina anterior (4,47 g,
9,95 mmol) y aminoacetaldehído dimetilacetal (6,50 mL, 59,7
mmol) en 20 ml de MeOH se añadieron 7,69 ml (59,7 mmol, 70%
en agua) de solución de t-butil hidroperóxido gota a gota
durante 25 minutos. Durante la adición y durante aproxima-
25 damente 1 hora después, la temperatura interna de la mezcla
se mantuvo por debajo de 20°C con un baño de agua helada.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 86 horas,
y se añadieron lentamente gota a gota 25 ml de solución sa-
turada de NaHSO_3 manteniendo la temperatura interna por de-
30 bajo de 20 °C con un baño de agua helada. La mezcla blanca
turbia resultante se concentró. Al residuo se añadió EtOAc,
y esta mezcla se concentró de nuevo. El residuo aceitoso se
repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se separó y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 5,21 g de (R)-3-(3,5-dicloro-fenil)-2-[(E)-2,2-dimetoxi-etilimino]-5-metil-5-(4-trifluorometoxy-bencil)-imidazolidin-4-ona como un aceite espeso amarillo.

Una solución del acetal crudo anterior (5,20 g, 9,95 mmol) en 30 ml de acetona se trató con ácido p-toluensulfónico (1,89 g, 9,96 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El aceite resultante naranja oscuro se disolvió en 40 ml de EtOAc y se trató cuidadosamente con una solución de 2,3 g de NaHCO_3 en 23 ml de agua. Después de que ha cesado la producción de gas, la fase acuosa se separó y se extrajo con dos porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , dos porciones de agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía de gel de sílice para conseguir 1,58 g de (R)-1-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona (456,2, M+1).

Una solución de (R)-1-(3,5-dicloro-fenil)-3-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona (Ejemplo 1) (1,54 g, 3,38 mmol) en 30 ml de THF se trató con N-iodosuccinimida (0,846 g, 3,76 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (0,086 g, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 25 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite naranja crudo se puri-

ficó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1,27 g (65%) de (R)-1-(3,5-dicloro-fenil)-5-iodo-3-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-2-ona como un aceite blancuzco (582,0 M+1).

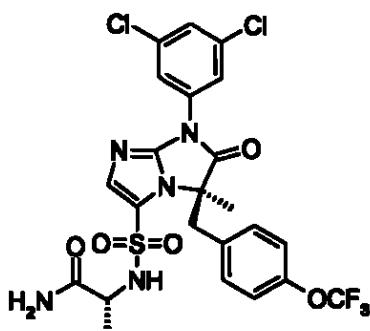
5 Una solución del yoduro anterior (1,24 g, 2,13 mmol) en 16 ml de THF se enfrió a -40 °C mientras se añadía gota a gota cloruro de ciclopentilmagnesio (1,17 ml, 2 M en éter dietílico durante 10 min. Después de agitar a -40°C durante 1 h, se añadió SO₂ (g) colocando una aguja de admisión justo encima de la superficie de la mezcla de reacción durante 10 1,5 minutos. La mezcla amarillo brillante se calentó a -20°C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. N₂ (g) se burbujeó a través de la mezcla durante 20 min. seguido de concentración y bombeo bajo alto vacío durante 12 h. La espuma resultante amarilla se disolvió en 16 ml de THF y se enfrió a -20 °C mientras una solución de *N*-clorosuccinimida (0,341 g, 2,56 mmol) en 8 ml de THF se añadía gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a -20 °C durante 1 hora, la mezcla se vertió sobre 15 hielo y se extrajo con dos porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera helada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionó 0,975 g (83%) de aceite espeso de cloruro de (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-sulfonilo 25 (554,2, M+1).

Una solución de sal de L-alaninamida HCl (0,097 g, 0,782 mmol) en 6,5 ml de DMF se trató con trietilamina 30 (0,163 ml, 1,17 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió rápidamente gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo anterior (0,217 g, 0,391 mmol) en 1 ml de C₂Cl₂, y la mezcla turbia se agitó a

temperatura ambiente durante 5 h. Después de adición de EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto
5 crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice para conseguir 0,193 g (81%) del compuesto del título como un sólido blanco (606,3, M+1).

El compuesto siguiente se preparó por un procedimiento análogo al Ejemplo 8:

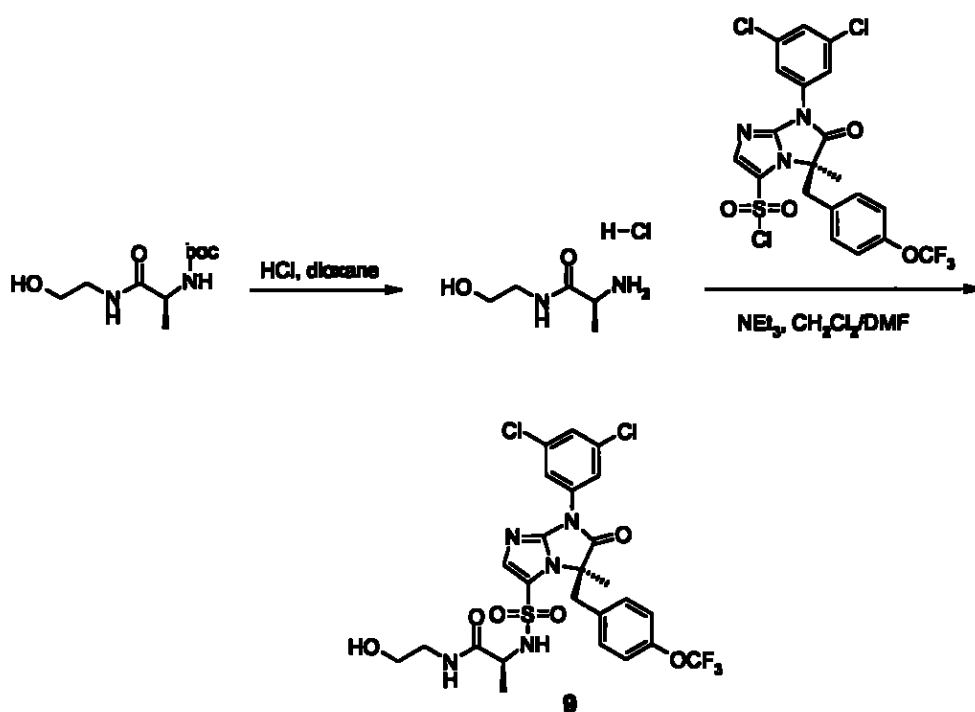
- 10 (R)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-tri-fluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida (606,4, M+1):



15

- Ejemplo 9: Síntesis de (S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-
20 propionamida.

25

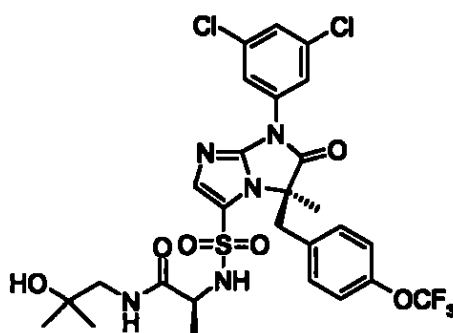


5 A una suspensión de N-Boc-L-(N'-hydroxietyl)ala-
 ninamida (0,188 g, 0,809 mmol) en 1 ml de dioxano se añadió
 HCl (2,0 ml, 4 M en dioxano), y la mezcla resultante turbia
 se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La con-
 centración de la mezcla se realizó por adición de CH_2Cl_2 , y
 10 este proceso se repitió dos veces. El bombeo final bajo al-
 to vacío durante 12 horas proporcionó un aceite incoloro.
 La sal cruda de amina HCl se disolvió en 1.5 ml de DMF y se
 trató con trietilamina (0,157 ml, 1,13 mmol). Después de
 agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, una solu-
 15 ción de cloruro de (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-
 5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-
 imidazol-3-sulfonilo (0,125 g, 0,225 mmol) en 3 ml de
 CH_2Cl_2 se añadió rápidamente gota a gota a través de una cá-
 nula. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 20 durante 4 horas. Después de adición de EtOAc, la capa orgá-

nica se lavó con tres porciones de solución de NaCl al 5%, después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa TLC para conseguir 0,118 g (81%) del compuesto del título como una espuma blanca (649,9, M+1).

El compuesto siguiente se preparó por un procedimiento análogo al Ejemplo 9:

(S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-tri-fluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxil-2-metil-propil)-propionamida (678,3, M+1):



Descripción de las propiedades biológicas

Las propiedades biológicas de los compuestos representativos de la fórmula I se investigaron por medio del protocolo experimental descrito a continuación.

Ensayo para determinar la inhibición de la unión de LFA-1 a ICAM-1

Propósito del ensayo:

Este protocolo de ensayo está diseñado para estudiar el antagonismo directo, por un compuesto de prueba, de la interacción de CAM, ICAM-1 con la Leucointegrina CD18/CD11a (LFA-1).

5

Descripción del protocolo de ensayo:

LFA-1 se inmunopurifica utilizando el anticuerpo TS2/4 de un pelet de 20 g de células JY o SKW3 humanas, utilizando un protocolo previamente descrito (Dustin, M. J.; et al., *J. Immunol.* 1992, 148, 2654-2660). El LFA-1 se purifica a partir de lisatos SKW3 por cromatografía de inmunoadinidad sobre Sefarosa mAb TS2/4 LFA-1 y se eluye a pH 11,5 en la presencia de $MgCl_2$ 2 mM y octilglucósido al 1%. Después de recoger y neutralizar las fracciones de la columna TS2/4, las muestras se reúnen y se preaclaran con agarosa proteína G.

Se construye, se expresa, se purifica y se caracteriza una forma soluble de ICAM-1 como se ha descrito previamente (Marlin, S.; et al., *Nature*, 1990, 344, 70-72 y véase Arruda, A.; et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 1186-1192). Brevemente, la, isoleucina 454 que se localiza en el límite putativo entre el dominio 5 del ectodominio y el dominio de la transmembrana se cambia a un codón de terminación utilizando mutagénesis dirigida por oligonucleótidos estándar. Esta construcción produce una molécula idéntica a los primeros 453 aminoácidos de ICAM-1 unido a la membrana. Se crea un vector de expresión con un gen de hidrofolato reductasa de hámster, un marcador de resistencia a neomicina, y la región codificante del constructo sICAM-1 descrito antes, junto con el promotor, las señales de empalme, y la señal de poliadenilación de la región próxima SV40. El plásmido recombinante se transfecta a células CO DUX utilizando métodos de fosfato cálcico estándar.

108

dar. Las células se pasan a un medio selectivo (G418) y las colonias que secretan sICAM-1 se amplifican utilizando metotrexato. sICAM-1 se purifica desde medios libres de suero utilizando técnicas cromatográficas no de afinidad, incluyendo cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de exclusión por tamaño.

La unión de LFA-1 a ICAM-1 se controla incubando primeramente sICAM-1 a 40 µg/ml en solución salina tamponada de fosfato Dulbecco con calcio y magnesio, MgCl₂ 2 mM adicional y PMSF 0,1 mM (tampón de dilución) en una placa de 96 pocillos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se bloquean después por adición de albúmina de suero bovino al 2% (p/v) en tampón de dilución a 37 °C durante 1 h. La solución de bloqueo se separa de los pocillos y los compuestos de prueba se diluyen y después se añaden, seguidos de la adición de aproximadamente 25 ng de LFA-1 purificada por inmunoafinidad. La LFA-1 se incuba en presencia del compuesto de prueba y ICAM-1 a 37°C durante hora. Los pocillos se lavan tres veces con tampón de dilución. El LFA-1 unido se detecta por adición de un anticuerpo monoclonal dirigido contra un péptido que corresponde a la cola citoplásmica en una dilución 1:100 con tampón de dilución y BSA al 1% y se deja incubar durante 45 minutos a 37 °C. Los pocillos se lavan 3 veces con tampón de dilución y el anticuerpo monoclonal unido se detecta por adición de una dilución 1:4000 de peroxidasa de rábano picante conjugada a inmunoglobulina de cabra dirigida contra inmunoglobulina de conejo. Este reactivo se deja incubar durante 20 minutos a 37 °C, los pocillos se lavaron como anteriormente y se añade el sustrato para la peroxidasa de rábano picante a cada pocillo para desarrollar una señal colorimétrica cuantitativa proporcional a la cantidad de LFA-1 unido a sICAM-1. ICAM-1 soluble (60 µg/ml) se usa como un control positivo

para la inhibición de la interacción LFA-1/ICAM-1. la ausencia de la adición de LFA-1 al ensayo de unión se usa como un control de fondo para todas las muestras. Se obtiene una curva dosis-respuesta para todos los compuestos de prueba.

Todos los compuestos hechos en los ejemplos anteriores se probaron en este ensayo y se encontró que cada uno tenía un $K_d < 10 \mu M$.

10 **Ensayo para determinar el metabolismo por enzimas microsómicas de hígado humano**

Propósito del ensayo:

Este protocolo de ensayo está diseñado para medir el metabolismo *in vitro* de los compuestos de prueba por enzimas microsómicas de hígado humano. Los datos recogidos se analizan para calcular la semivida ($t_{1/2}$, min) para los compuestos de prueba.

20 **Descripción del protocolo de ensayo:**

El ensayo se realiza en tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 7,4 y NADF 2,5 mM. Las muestras de prueba se disolvieron en acetonitrilo para una concentración de ensayo final de 1 - 10 μM . Los microsomas de hígado humano se diluyeron en tampón de ensayo hasta una concentración de ensayo final de 1 mg proteína/ml. Un volumen de 25 μl de solución de compuesto y 50 μl de suspensión de microsomas se añadieron a 825 μl de tampón de ensayo. La preparación se incubó durante 5 minutos en un baño de agua a 37°C. La reacción se comenzó por la adición de 100 μL de NADF. Se separan volúmenes de 80 μl de la mezcla de incubación a 0, 3, 6, 10, 15, 20, 40, y 60 minutos desde el comienzo de la reacción y se añadieron a 160 μl de acetonitrilo. Las muestras se

- agitaron durante 20 segundos y después se centrifugaron durante 3 minutos a 3.000 rpm. Un volumen de 200 μ l del sobrenadante se transfiere a platos de filtro de fibra de vidrio de 0,25 mm y se centrifuga durante 5 minutos a 3.000 rpm. Volúmenes de inyección de 10 μ l se añaden típicamente a columnas de HPLC de Zorbax SB C8 con ácido fórmico en agua o acetonitrilo a un caudal de 1,5 ml/min. El porcentaje de pérdida del compuesto se calcula a partir del área bajo cada punto de tiempo para determinar la semivida.
- 10 Los compuestos hechos en los ejemplos anteriores se comprobaron en este ensayo y se encontró generalmente que tenían $t_{1/2} \geq 50$ minutos.

Descripción del uso terapéutico

- 15 Las nuevas moléculas pequeñas proporcionadas por la invención inhiben la agregación homotípica dependiente de ICAM-1/LFA-1 de linfocitos humanos y la adherencia de linfocitos humanos a ICAM-1. Estos compuestos tienen utilidad terapéutica en la modulación de activación/proliferación de
- 20 células inmunes, por ejemplo, como inhibidores competitivos de reacciones de unión ligando/receptor intercelular que implican CAMs y Leuointegrinas. Más específicamente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar ciertos estados inflamatorios, incluyendo estados que resultan de una respuesta del sistema inmune no específico en un mamífero (por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio, shock, toxicidad por oxígeno, síndrome de daños orgánicos múltiples secundarios a septicemia, síndrome de daños orgánicos múltiples secundarios a trauma, daños por reperfusión
- 25 de tejidos debido a *bypass* cardiopulmonar, infarto de miocardio o uso con agentes de trombolisis, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, ictus, daño térmico, hemodiá-
- 30

lisis, leucaferesis, colitis ulcerante, enterocolitis necrotizante o síndrome asociado con transfusión granulocítica) y estados que resultan de una respuesta del sistema inmune específico en un mamífero (por ejemplo, psoriasis, rechazo de trasplante de órgano/tejido, injerto frente a reacciones del huésped y enfermedades autoinmunes incluyendo el síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de insulina, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, y lupus eritematoso sistémico). Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar el asma o como un auxiliar para minimizar la toxicidad de la terapia con citoquina en el tratamiento de cánceres. En general estos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de las enfermedades actualmente tratables mediante terapia con esteroides.

Así, otro aspecto de la invención es la provisión de un método para el tratamiento o profilaxis de las condiciones descritas anteriormente mediante la administración de cantidades terapéuticas o profilácticas de uno o más compuestos de la fórmula I.

De acuerdo con el método proporcionado por la invención, los nuevos compuestos de la fórmula I pueden administrarse con fines terapéuticos o profilácticos, solos o con otros agentes inmunosupresores o antiinflamatorios. Cuando se suministran profilácticamente, los compuestos inmunosupresores se proporcionan antes de cualquier respuesta o síntoma inflamatorio (por ejemplo, antes de, en el momento o justo después de un trasplante de tejido o de órgano pero antes de cualquier síntoma de rechazo del órgano). La administración profiláctica de un compuesto de la fórmula I sirve para prevenir o atenuar cualquier respuesta inflama-

toria subsiguiente (como por ejemplo, rechazo de un órgano o tejido trasplantado, etc.). La administración terapéutica de un compuesto de la fórmula I sirve para atenuar cualquier inflamación real (como por ejemplo, el rechazo de un
5 órgano o tejido trasplantado). Así, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I puede administrarse bien antes de la aparición de la inflamación (así como suprimir una inflamación anticipada) o bien después de la iniciación de la inflamación.

10 El nuevo compuesto de la fórmula I puede, de acuerdo con la invención, administrarse en dosis única o dosis divididas por vía oral, parenteral o tópica. Una dosis oral conveniente para un compuesto de fórmula I estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 g por día. En las
15 formulaciones parenterales, una unidad de dosificación conveniente puede contener desde 0,1 a 250 mg de esos compuestos, mientras que para administración tópica, se prefieren las formulaciones que contienen 0,01 a 1% de ingrediente activo. Debe comprenderse, sin embargo, que la administra-
20 ción de dosis variará de paciente a paciente y la dosificación para cualquier paciente particular dependerá del dictamen del médico, que usará como criterio para fijar una dosis adecuada el tamaño y el estado del paciente, así como la respuesta del paciente al fármaco.

25 Cuando los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pueden administrarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen en asociación con un material soporte farmacéutico compatible. Ese soporte puede ser un material inerte orgánico o inorgá-
30 nico conveniente para administración oral. Ejemplos de esos materiales soporte son agua, gelatina, talco, almidón, estearato de magnesio, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, jalea de petróleo y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de manera convencional y las formas de dosificación finales pueden ser formas sólidas, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas y similares o formas líquidas, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones y similares. Las preparaciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales como la esterilización. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener auxiliares convencionales, como conservantes, estabilizadores, emulsificadores, mejoradores del sabor, agentes humectantes, tampones, sales para variar la presión osmótica y similares. El material soporte sólido que puede usarse, incluye, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, celulosa microcristalina, talco, sílice, fosfato de calcio dibásico y polímeros de alto peso molecular (como polietilenglicol).

Para uso parenteral, puede administrarse un compuesto de fórmula I en una solución acuosa o no acuosa, suspensión o emulsión en un aceite farmacéuticamente aceptable o una mezcla de líquidos, que pueden contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, conservantes, tampones u otros solutos para preparar la solución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Los aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, tampones de tartrato, citrato y acetato, etanol propilenglicol, polietilenglicol, formadores de complejos (como EDTA), antioxidantes (como bisulfito sódico, metabisulfito sódico y ácido ascórbico), polímeros de alto peso molecular (como óxidos de polietileno líquidos) para regulación de la viscosidad y derivados de polietileno de anhídridos de sorbitol. Pueden también añadirse conservantes si es necesario, como ácido benzoico, metil o pro-

114

pilparabeno, cloruro de benzalconio y otros compuestos de amonio cuaternario.

Los compuestos de esta invención pueden también administrarse como soluciones para aplicación nasal y pueden
5 contener además de los compuestos de esta invención tampones convenientes, ajustadores de la tonicidad, conservantes microbianos, antioxidantes y agentes que aumentan la viscosidad en un vehículo acuoso. Ejemplos de agentes que aumentan la viscosidad son alcohol polivinílico, derivados de
10 celulosa, polivinilpirrolidona, polisorbatos o glicerina. Los conservantes microbianos pueden incluir cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol o alcohol feniletílico.

Adicionalmente, los compuestos proporcionados por la invención pueden administrarse tópicamente o por supositorios.
15

Formulaciones

Los compuestos de la fórmula I pueden formularse para
20 administración terapéutica de varias maneras. A continuación se dan ejemplos de varias formulaciones.

Ejemplo A

25 Cápsulas o comprimidos

Ejemplo A-1		Ejemplo A-2	
Ingredientes	Cantidad	Ingredientes	Cantidad
Compuesto de		Compuesto de	
fórmula I	250 mg	fórmula I	50 mg
Almidón	160 mg	Fosfato dicálcico	160 mg
Celulosa micro-cristalina	90 mg	Celulosa micro-cristalina	90 mg

[Handwritten signature]

41

Glicolato de		Ácido esteárico	5 mg
almidón sódico	10 mg		
Estearato mag-		Glicolato de al-	
nésico	2 mg	midón sódico	10 mg
Sílice coloidal		Sílice coloidal	
ahumada	1 mg	ahumada	1 mg

El compuesto de la fórmula I se mezcla para formar un polvo con los materiales excipientes mezclados previamente identificados con excepción del lubricante. El lubricante se mezcla después y la mezcla resultante se comprime en forma de comprimidos o se rellena en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B

10

Soluciones parenterales

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	500 mg
PEG 400	40% en volumen
Alcohol etílico	5% en volumen
Solución salina	55% en volumen

Los materiales excipientes se mezclan y se añaden después a uno de los compuestos de la fórmula I en tanto volumen como sea necesario para la disolución. Se continúa la mezcla hasta que esta solución esté clara. La solución se filtra después en los viales o ampollas apropiados y se esteriliza en autoclave.

20 Ejemplo C

Suspensión

116

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de fórmula I	100 mg
Ácido cítrico	1.92g
Cloruro de benzalcohol	0.025% en peso
EDTA	0.1 % en peso
Alcohol polivinílico	10% en peso
Agua	c.s. hasta 100mL

Los materiales excipientes se mezclan con agua y después se añade uno de los compuestos de fórmula I y se continúa la mezcla hasta que la suspensión es homogénea. La
5 suspensión se transfiere después a los viales o ampollas apropiados.

Ejemplo D

10 Formulación tópica

Ingredientes	cantidad
Compuesto de fórmula I	5% en peso
Tefose 63	13% en peso
Labrafil M 1944 CS	3% en peso
Aceite de parafina	8% en peso
Metilparabeno (MP)	0.15% en peso
Propilparabeno (PP)	0.05% en peso
Agua desionizada	q.s. a 100 ml

Las cantidades apropiadas de Tefose 63, Labrafil M 1944 CS, aceite de parafina y agua se mezclaron y calentaron a 75 °C hasta que todos los componentes se han fundido.
15 La mezcla se enfría después a 50°C con agitación continua.

117

43

El metilparabeno y el propilparabeno se añadieron y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula I se añadió a la mezcla y se mezcló muy bien.

5

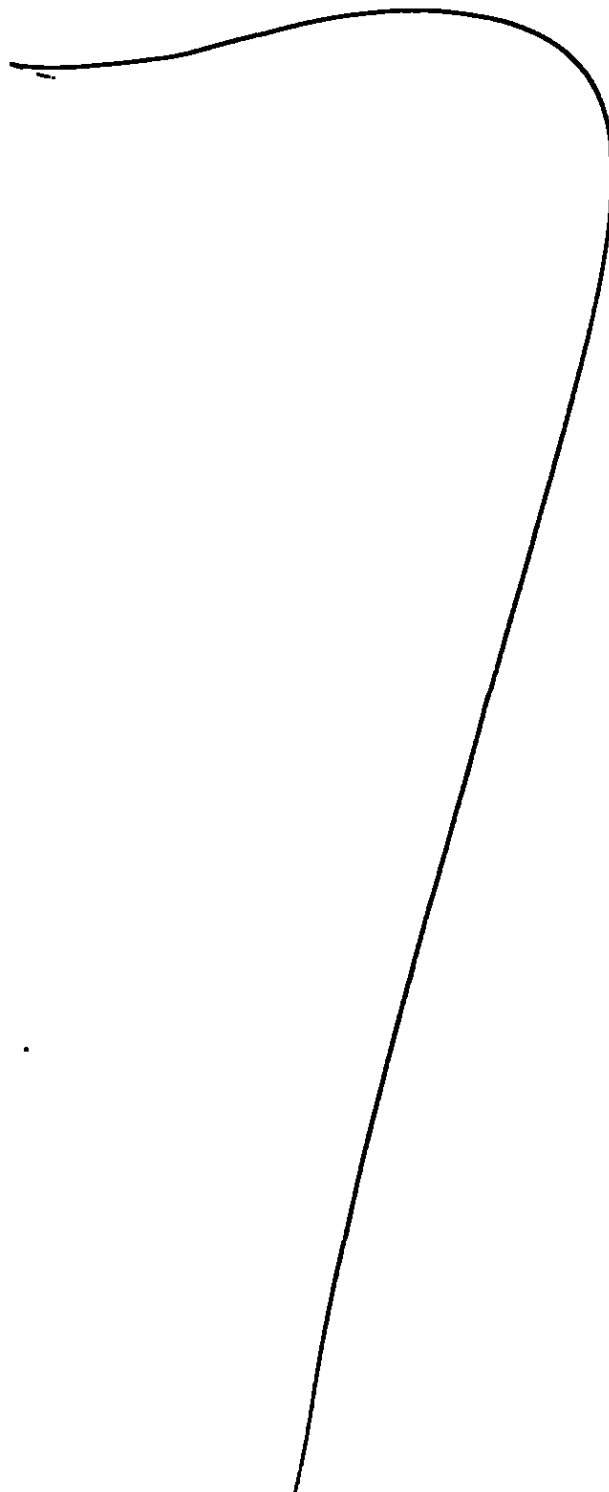
10

15

20

25

30

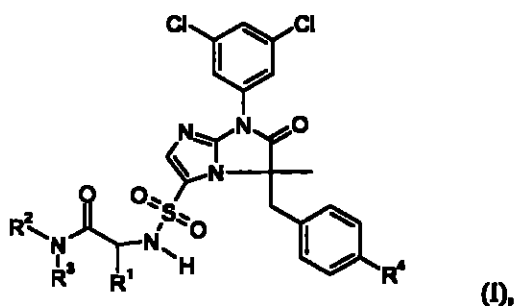


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5

10



en que:

15 R^1 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente mono o disustituído con restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

(i) oxo y

20 (ii) morfolino;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que comprende:

(A) hidrógeno, y

25 (B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono cuyo grupo alquilo está mono- o di-sustituído con restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

(i) CONH_2 y

(ii) OH,

30 o R^2 y R^3 juntos con el átomo de nitrógeno entre ellos forman un anillo de piperazina; y

R^4 es:

(A) ciano,

(B) pirimidina que está mono o disustituida con NH_2 o
(C) trifluorometoxi;

o una de sus sales

2. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la
5 reivindicación 1, en que:

R^1 es un grupo metilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del
grupo que consiste en:

(A) hidrógeno y

10 (B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de
carbono que está mono o disustituido con restos inde-
pendientemente seleccionados del grupo que consiste
en:

(i) CONH_2 y

15 (ii) OH ;

y R^4 es:

(A) ciano o

(B) trifluorometoxi;

o una de sus sales.

20 3. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la
reivindicación 1 o 2, en que:

R^1 es un grupo metilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno, independientemente, del
grupo que consiste en:

25 (A) hidrógeno y

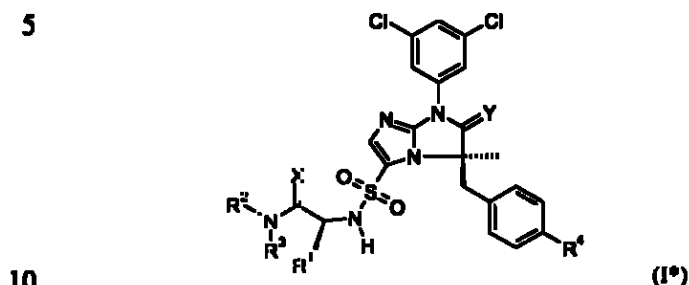
(B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de
carbono que está mono- o di-sustituido con restos in-
dependientemente seleccionados del grupo que consiste
en:

30 (i) CONH_2 ; y

(ii) OH ; y R^4 es trifluorometoxi;

o una de sus sales.

4. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, que tiene la estereoquímica absoluta expresada a continuación por la fórmula I*.



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 (a) (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazo-3-sulfonilamino]-propionamida;
- (b) (S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-
- 20 propionamida;
- (c) (S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida; y
- (d) (S)-N-carbamoilmetil-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sulfonilamino]-propionamida; o una de sus sales.
- 25

6. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5.

7. Una composición farmacéutica que comprende un

30 compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y un vehículo, diluyente o excipiente 6 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

8. Un método para tratar la inflamación o un estado inflamatorio, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

5 9. El método de la reivindicación 8, en que el estado que se ha de tratar es el síndrome de distrés respiratorio en adultos, shock, toxicidad por oxígeno, síndrome de daños orgánicos múltiples secundarios a septicemia, síndrome de daños orgánicos múltiples secundarios a trauma, daños
10 por reperusión de tejidos debido a *bypass* cardiopulmonar, infarto de miocardio o uso con agentes de trombolisis, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artitritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, ictus, daño térmico, hemodiálisis, leucaferesis, colitis ulcerante, en-
15 terocolitis necrotizante o síndrome asociado con transfusión granulocítica.

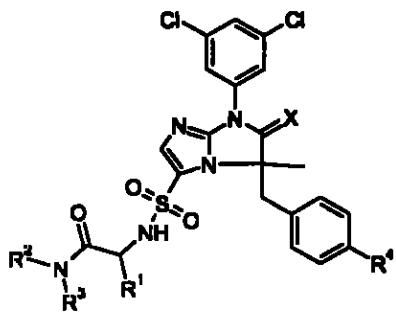
10 10. El método de la reivindicación 8, en que el estado que se ha de tratar es psoriasis, rechazo de trasplante de órgano/tejido, injerto frente a reacciones del huésped y
20 enfermedades autoinmunes incluyendo el síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmune, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes mellitus dependiente de insulina, uveitis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerante o lupus eri-
25 tematoso sistémico.

11. El método de la reivindicación 8, en que el estado que se ha de tratar es asma.

12. El método de la reivindicación 8, en que el estado que se ha de tratar es el efecto tóxico de la terapia
30 con citoquina.

13. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I,

5



(I)

10

en que

R¹ es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de carbono que está opcionalmente mono- o di-sustituido con restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

15

- (i) oxo y
- (ii) morfolino;

R² y R³ se seleccionan cada uno, independientemente, del grupo que consiste en:

20

- (A) hidrógeno, y
- (B) alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono que está mono- o di-sustituido con restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

25

- (i) CONH₂ y
- (ii) OH,

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno entre ellos forman un anillo de piperazina; y

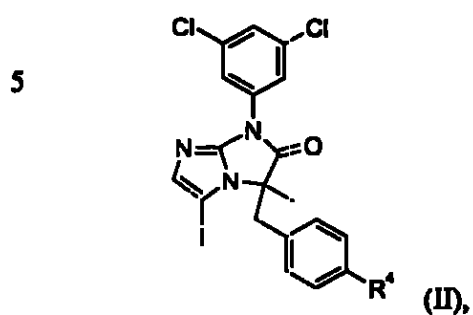
R⁴ es:

30

- (A) ciano,
- (B) pirimidina que está mono o disustituida con NH₂ o
- (C) trifluorometoxi;

cuyo método comprende:

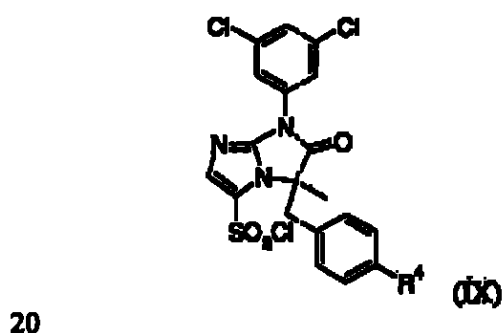
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en que R⁴ es como se ha definido aquí antes, con un compuesto de la fórmula

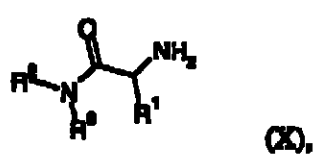


en que X es Br o Cl, para proporcionar un intermediario de la fórmula IX



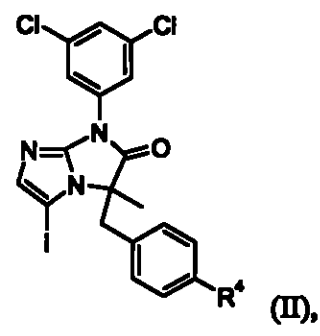
en que R⁴ es como se define aquí antes, y

(b) hacer reaccionar un intermediario de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X



5 en que R¹, R² y R³ son como se definen aquí antes, para proporcionar el producto final deseado de la fórmula I.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en
10 donde el compuesto de fórmula IX se obtiene por un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



en donde R₄ es como se definió en la reivindicación 13, con un reactivo de Grignard seguido de un tratamiento con SO₂ y
15 N-clorosuccinimida para obtener el compuesto de fórmula IX.

125

RESUMEN

Derivados de [6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-sul-
5 fonilamino]-propionamida que muestran buen efecto inhibidor
sobre la interacción de CAM y leucointegrinas y son así
útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

10

15 PRP/WPCL7612/ID-000250

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radacion : 05051551 00000000 Folios: 126
Fecha (MM): 2005-05-26 16:39:14
Tracito : 011 PCT-PATENT 33 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 35,932
FECHA : MAYO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nc. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40116714	16/05/2005	39,471,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 07612-841-010-7

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 126
Radicación: 05071551 DECD00000
Fecha (APD): 2005-05-26 16:29:14
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 o 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: 
Fecha: mayo 26 de 2005

128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC

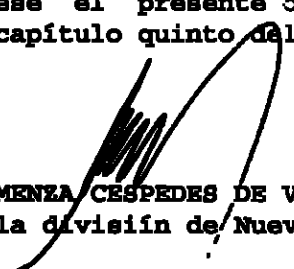
REFERENCIA	Radicación No.	5 51551
	Solicitud internacional	US2003/033865
	Fecha inicio fase nacional	30/05/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	06579

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05-AGO. 2005
adpal

✓
5 ASOBO-2005

