



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-97919

54. TÍTULO

COMPUESTOS DE IMIDAZOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A01N 25/00

71. SOLICITANTE

JANSEN PHARMACEUTICA N.V.

OSCELAANENWEG 65 3720 XH ZONDRAGH BELGIUM

DOMICILIO

BEERSE. BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Sept-28-2006

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

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**
Dirección: **Tumhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.**
Nacionalidad o Domicilio: **Beerse, Bélgica.**
Lugar de Constitución : **Bélgica**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 182051/81** Fax: **6 181889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número **39.779.452T.P 68228**

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009715 Fecha 24 de marzo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092066 A3 Fecha 06 de octubre de 2005

6 TITULO (54) COMPUESTOS DE IMIDAZOL

7 Clasificación Internacional (51) A01N 43/62

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

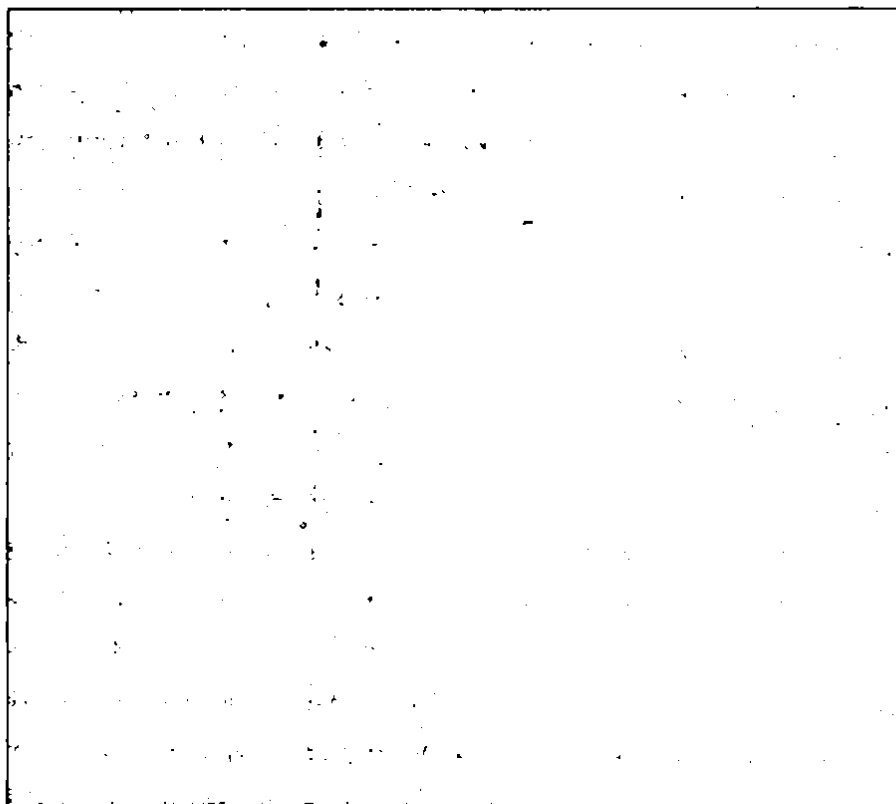
(32) Fecha
25 de marzo de 2004

(31) Número de Solicitud
60/556.356

9 Comprobante de pago N. 06 - 66.603 Fecha 30 de agosto de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Acompaño en medio magnético la reivindicación No. 1

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

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

As. 3003/PCT

3003 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
R&D: 05-097819-00000-0000
Fec: 2008-09-28 15:12:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENYU
Eve: 378 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 66,603
FECHA : AGOSTO 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48488887	29/08/2006	6,364,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SCH: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

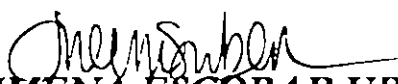
INVENTORES

1.) **BUZARD, Daniel, J.**
(14494 Janal Way, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
2.) **EDWARDS, James, P.**
(8723 Hesby Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
3.) **KINDRACHUK, David, E.**
(1317 Evergreen Drive, Cardiff by the Sea, California 92007, Estados Unidos de América);
4.) **VENABLE, Jennifer, D.**
(860 Del Mar Downs, Solana Beach, California 92075, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **COMPUESTOS DE IMIDAZOL**".

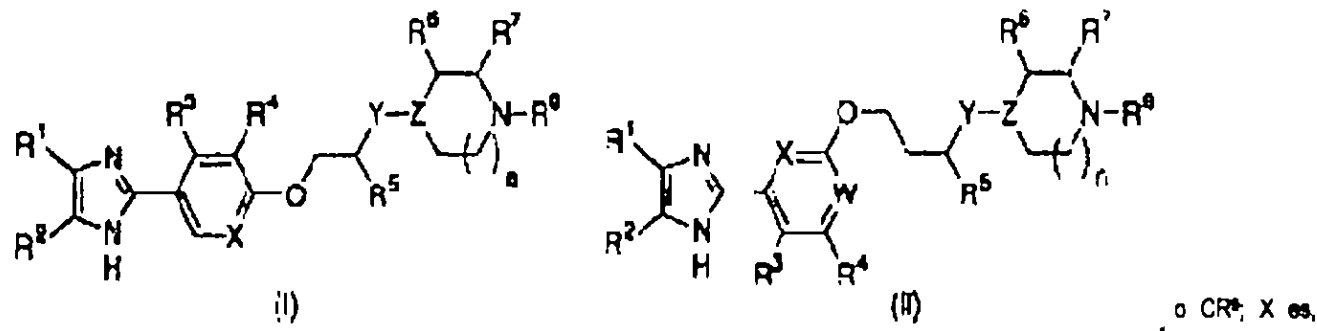
Clase: A01N 43/62


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/556,356 (32) Fecha 25/03/04 (33) País US		(51) Int Cl: A01N 43/82 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) BUZARD, Daniel, J. // EDWARDS, James, P. // KINDRACHUK, David, E. // VENABLE, Jennifer, D. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 24/03/05 No. de solicitud PCT/US2005/009715		(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2005/092086 A3 de 06/10/05	
(54) Título: COMPUESTOS DE IMIDAZOL			

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto de fórmula (I) o (II):



Independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR⁹; Y es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, O, NR¹⁰, o CR^{10R11}; Z es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR¹²; n es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, 0, 1, ó 2; cada uno de R¹⁻² es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -CF₃, -alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, anillo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido; o, R¹ y R² tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura ciclica Cyc1 seleccionada a partir de carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 heteroátomo, en donde dicha estructura ciclica Cyc1 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidrox, amino, y -alcoxi de C₁₋₃; cada uno de R³⁻⁴ y R⁶ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C₁₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -OR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, alcox de C₁₋₄, ciano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -S(O)alquilo de C₁₋₄, o -SO₂alquilo de C₁₋₄; o, R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura ciclica Cyc2 seleccionada a partir de anillo, carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, en donde dicha estructura ciclica Cyc2 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidrox, amino, y -alcox de C₁₋₃; en donde cada uno de R^a, R^b y R^c es, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, seleccionada a partir de H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, (cicloalquilo de C₃₋₆)alquilo de C₁₋₂, bencilo y fenetilo, o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclico de 4-7 miembros HetCyc1, en

donde dicho anillo HetCyc1 tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, S, >NH y >Naquillo de C₁₋₈, y en donde cualquier porción fenilo, fenetilo, bencilo, alquilo o cicloalquilo en cualquiera de R¹⁻⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y dicho anillo HetCyc1 está opcionalmente, e independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxil, amino, y alcoxi de C₁₋₃; R⁶ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₄, o hidroxil; cada uno de R⁶ y R⁷ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C₁₋₈, o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman una estructura cíclica de 5-8 miembros Cyc3, en donde dicha estructura cíclica Cyc3 es un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, y en donde dicha estructura cíclica Cyc3 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxil, amino, y -alcoxi de C₁₋₃; R⁸ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C₁₋₄; cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C₁₋₄; o, cuando Y es CR¹⁰R¹¹, R¹⁰ y R¹¹ tomados junto con el miembro de carbono al cual están unidos forman una estructura cíclica opcionalmente sustituida Cyc4, en donde dicha estructura cíclica Cyc4 es un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo no aromático de 3 a 6 miembros con 0 ó 1 heteroátomos adicionales, o CR¹⁰R¹¹ es C=O; R¹² es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C₁₋₄, hidroxil, o -alcoxi de C₁₋₄; un enantiómero, diastereómero, racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster de los mismos; con las siguientes condiciones: cuando Y es O o NR¹⁰, entonces Z es CR¹² y R⁵ no es hidroxil o -alcoxi de C₁₋₄; cuando Z es N, Y es CR¹⁰R¹¹; cuando R¹ y R² son ambos -H, Y es CH₂, y R⁸ es metilo, entonces R⁶ no es hidroxil.

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de Imidazol, composiciones, y métodos de uso de los mismos en la inhibición del reclutamiento de leucocitos, en la modulación de la expresión del receptor H₄, y en el tratamiento de condiciones tales como la Inflamación, condiciones mediadas por el receptor H₄, y condiciones relacionadas.

10

15

20

MA

P06-1754F

COMPUESTOS DE IMIDAZOL

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos, farmacéuticamente activos, más particularmente compuestos de imidazol, y métodos para el uso de éstos para el tratamiento o prevención de trastornos y condiciones mediadas por el receptor H₄ de histamina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La histamina fue la primera identificada como una hormona (Barger, G. y H. H. Dale, J. Physiol. (Londres) 1910, 41: 19-59) y desde entonces se ha demostrado que desempeña un papel principal en una
15 variedad de procesos fisiológicos, incluyendo la "triple respuesta" inflamatoria vía los receptores H₁ (Ash, A. S. F. y H. O. Schild, Br. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27: 427-439), secreción de ácido gástrico vía los receptores H₂ (Black, J. W. et al., Nature 1972, 236: 385-390), y liberación del neurotransmisor en el sistema nervioso central vía los receptores H₃ (Arrang, J. -M. et al., Nature
20 1983, 302: 832-837) (para revisión véase Hill, S. J. et al., Pharmacol. Rev. 1997, 49 (3): 253-278). Se ha demostrado que los tres subtipos de receptor de histamina son miembros de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (Gantz, I. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1991, 88: 429-433;

Lovenberg, T. W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55 (6): 1101-1107; Yamashita, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1991, 88: 11515-11519). No obstante, existen funciones adicionales de la histamina que han sido reportadas, para las cuales no se ha identificado el receptor. Por ejemplo, en 1994, Raible et al. 5 demostraron que la histamina y la R- α -metilhistamina podría activar la movilización de calcio en eosinófilos de humano (Raible, D. G. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149: 1506-1511). Estas respuestas se bloquearon por el antagonista del receptor H₃ tioperamida. No obstante, la R- α -metilhistamina fue significativamente menos potente que la histamina, lo 10 cual no fue consistente con la participación de los subtipos conocidos del receptor H₃. Por lo tanto, Raible et al. hipotetizan la existencia de un receptor novedoso de la histamina en los eosinófilos que no es H₁, H₂, y H₃. Más recientemente varios grupos (Oda, T. et al., J. Biol. Chem. 2000, 275 (47): 36781-36786; Liu, C. et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3): 420-426; Nguyen, T. 15 et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3): 427-433; Zhu, Y. et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3): 434-441; Morse, K. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296 (3): 1058-1066) han identificado y caracterizado un cuarto subtipo del receptor de histamina, el receptor H₄. Este receptor es un receptor de 390 aminoácidos, con siete porciones transmembranales, acopladas a la proteína 20 G con una homología de aproximadamente 40% con respecto al receptor H₃ de histamina. En contraste con el receptor H₃, el cual se localiza principalmente en el cerebro, el receptor H₄ se expresa a niveles mayores en los eosinófilos y en las células cebadas, entre otras células, como se reporta

por Liu et al. (mencionado a continuación) y Hofstra et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305 (3): 1212-1221). Debido a su expresión preferencial sobre las células Inmunocompetentes, este receptor H_4 está cercanamente relacionado con las funciones reguladoras de la histamina durante la respuesta inmune.

5 Una actividad biológica de la histamina en el contexto de la inmunología y de las enfermedades autoinmunes está cercanamente relacionada con la respuesta alérgica y sus efectos deletéreos, tal como inflamación. Los eventos que inducen la respuesta inflamatoria incluyen estimulación física (incluyendo trauma), estimulación química, infección, e
10 invasión por un cuerpo extraño. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, temperatura incrementada, enrojecimiento, hinchazón, función reducida, o una combinación de éstos.

 La de-granulación de la célula cebada (exocitosis) libera histamina y lleva a una respuesta inflamatoria que se puede caracterizar
15 inicialmente por una reacción de roncha e inflamación modulada por la histamina. Una amplia variedad de estímulos inmunológicos (por ejemplo, alérgenos o anticuerpos) y estímulos no inmunológicos (por ejemplo, químicos) puede ocasionar la activación, reclutamiento, y la de-granulación de células cebadas. La activación de la célula cebada inicia respuestas
20 inflamatorias alérgicas (H_1), lo cual a su vez ocasiona el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen adicionalmente a la respuesta inflamatoria. Los receptores H_2 de histamina modulan la secreción de ácido

gástrico, y los receptores H₃ de histamina afectan la liberación del neurotransmisor en el sistema nervioso central.

La modulación de los receptores H₄ controla la liberación de mediadores inflamatorios e inhibe el reclutamiento de leucocitos, proveyendo así la capacidad de prevenir y/o tratar enfermedades y condiciones mediadas por H₄, incluyendo los efectos deletéreos de respuestas alérgicas tales como la inflamación. Los compuestos de conformidad con la presente invención tienen propiedades moduladoras del receptor H₄. Los compuestos de conformidad con la presente invención tienen propiedades inhibidoras del reclutamiento de leucocitos. Los compuestos de conformidad con la presente invención tienen propiedades anti-inflamatorias.

Los ejemplos de libros de texto sobre el tema de la inflamación incluyen Gallin, J. I. y R. Snyderman, *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3a Edición, (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999); V. Stvrtnova, V. et al., "Inflammation and Fever", *Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students, Academic Press, 1995); Cecil et al., *Textbook of Medicine*, 18a Edición (W. B. Saunders Company, 1988); y *Steadmans Medical Dictionary*.

Los antecedentes y el material de revisión sobre la inflamación y las condiciones relacionadas con la inflamación se pueden encontrar en los artículos tales como los siguientes: Nathan, C. *Nature* 2002, 420: 846-852; Tracey, K. J. *Nature* 2002, 420: 853-859; Coussens, L. M. y Z. Werb, *Nature* 2002, 420: 860-867; Libby, P. *Nature* 2002, 420: 868-874; Benoist, C. y D.

Mathis, Nature 2002, 420: 875-878; Weiner, H. L. y D. J. Selkoe, Nature 2002, 420: 879-884; Cohen, J. Nature 2002, 420: 885-891; Steinberg, D. Nature Medicine 2002, 8 (11): 1211-1217.

La inflamación en la presente invención se refiere a la respuesta
5 que se desarrolla como una consecuencia de la liberación de histamina, la cual a su vez es ocasionada por al menos un estímulo. Los ejemplos de dichos estímulos son estímulos inmunológicos y estímulos no inmunológicos.

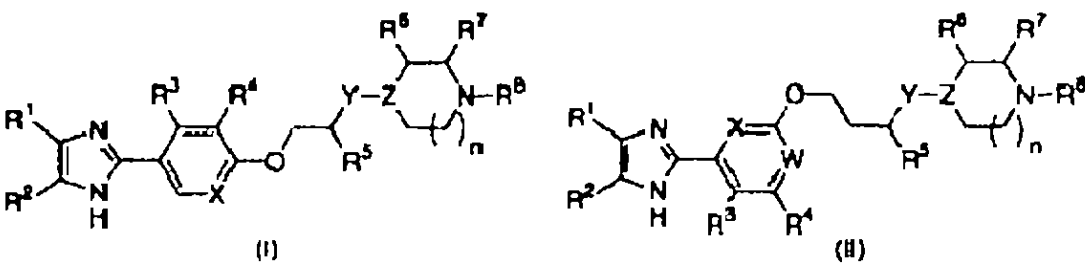
La inflamación se debe a cualesquiera de una pluralidad de condiciones tales como la alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva
10 crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades de Intestino inflamatorio (Incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), psoriasis, rinitis alérgica, escleroderma, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus mediada por el sistema inmune (también conocida como diabetes mellitus tipo 1) y lupus, las cuales se
15 caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en cierta etapa de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que llevan a la inflamación incluyen miastenia grave, neuropatías autoinmunes, tales como Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolípido,
20 vasculitis, tal como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tal como

espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren. Con respecto al inicio y evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o enfermedades o condiciones mediadas por la inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda, inflamación alérgica, e inflamación crónica.

5 Las referencias citadas se incorporan en la presente invención como referencias.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 La invención caracteriza un compuesto de fórmula (I) o (II):



15 en donde

W es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR⁹;

X es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR⁹;

20 Y es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, O, NR¹⁰, o CR¹⁰R¹¹;

Z es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR¹²;

n es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, 0, 1, ó 2;

5 cada uno de R^{1-2} es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -CF₃, -alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o, R¹ y R² tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura cíclica Cyc1 seleccionada a partir de carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 heteroátomo, en donde dicha estructura cíclica Cyc1 está, independientemente de otras asignaciones
10 de sustituyente, sustituida con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxí, amino, y -alcoxi de C₁₋₃;

cada uno de R^{3-4} y R^b es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C₁₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -OR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, alcoxi de C₁₋₄, ciano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -
15 C(O)fenilo, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -S(O)alquilo de C₁₋₄, o -SO₂alquilo de C₁₋₄; o, R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura cíclica Cyc2 seleccionada a partir de arilo, carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, en donde dicha estructura cíclica Cyc2 está, independientemente de otras
20 asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxí, amino, y -alcoxi de C₁₋₃;

en donde cada uno de R^a , R^b y R^c es, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, seleccionados a partir de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, (cicloalquilo de C_{3-6})alquilo de C_{1-2} , bencilo y fenetilo, o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetCyc1, en donde dicho anillo HetCyc1 tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, S, >NH y >N alquilo de C_{1-6} , y en donde cualquier porción fenilo, fenetilo, bencilo, alquilo o cicloalquilo en cualquiera de dichos R^{1-4} , R^a , R^b , R^c , y dicho anillo HetCyc1 es opcionalmente, e independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, amino, y alcoxi de C_{1-3} ;

R_5 es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alcoxi de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-4} , o hidroxilo;

cada uno de R^6 y R^7 es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alcoxi de C_{1-6} , o R^6 y R^7 tomados juntos forman una estructura cíclica de 5-6 miembros Cyc3, en donde dicha estructura cíclica Cyc3 es un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, y en donde dicha estructura cíclica Cyc3 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxilo, amino, y -alcoxi de C_{1-3} ;

R^8 es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C_{1-4} ;

5 cada uno de R^{10} y R^{11} es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C_{1-4} ; o, cuando Y es $CR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tomados junto con el miembro de carbono al cual están unidos forman una estructura cíclica opcionalmente sustituida Cyc4, en donde
 5 dicha estructura cíclica Cyc4 es un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo no aromático de 3 a 6 miembros con 0 ó 1 heteroátomos adicionales, o $CR^{10}R^{11}$ es $C=O$;

R^{12} es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C_{1-4} , hidroxilo, o -alcoxi de C_{1-4} ;
 10 y enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas o ésteres de los mismos; con las siguientes condiciones:

cuando Y es O o NR^{10} , entonces Z es CR^{12} y R^5 no es hidroxilo o -alcoxi de C_{1-4} ;
 15 cuando Z es N, Y es $CR^{10}R^{11}$;
 cuando R^1 y R^2 son ambos -H, Y es CH_2 , y R^8 es metilo, entonces R^5 no es hidroxilo.

Las modalidades de los compuestos de fórmulas (I) y (II) son moduladores del receptor H_4 . Las modalidades de esta invención comprenden
 20 mezclas de los compuestos de fórmulas (I) y (II).

Las formas isoméricas de los compuestos de fórmulas (I) y (II), y de sus sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres, se abarcan dentro de la presente invención, y se pretende que la referencia en la presente

invención a una de dichas formas isoméricas se refiera a al menos una de dichas formas isoméricas. Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de conformidad esta invención pueden existir, por ejemplo, en una forma isomérica particular mientras que otros compuestos pueden existir en la forma de una mezcla regioisomérica.

Ya sea que se establezca de manera explícita o no en cualquier parte de la descripción escrita y en las reivindicaciones, se entiende que cada asignamiento de sustituyente y miembro en el contexto de esta invención se realiza independientemente de cualquier otro asignamiento de miembro y sustituyente, a menos que se establezca de otra manera. Por medio de un primer ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si el sustituyente S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 , entonces estos asignamientos se refieren a las modalidades de esta invención dadas de conformidad con las elecciones S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; y equivalentes de cada una de dichas elecciones. La terminología corta " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se utiliza por consiguiente en la presente invención para la consideración de la brevedad, pero no a manera de limitación. El primer ejemplo precedente sobre la terminología del sustituyente, la cual se establece en términos genéricos, se pretende que ilustre los diversos asignamientos del sustituyente R descrito en la presente invención. La convención precedente dada en la presente

invención para los sustituyentes se extiende, cuando es aplicable, a los miembros tales como X, Y, Z, y W, y el índice n.

Además, cuando más de un asignamiento se da para cualquier miembro o sustituyente, las modalidades de esta invención comprenden los diversos agrupamientos que se pueden elaborar a partir de los asignamientos listados, tomados independientemente, y equivalentes de los mismos. A manera de un segundo ejemplo sobre la terminología del sustituyente, si se describe en la presente invención que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 , este listado se refiere a las modalidades de esta invención para las cuales el S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más corta " S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 " de conformidad se utiliza en la presente invención para la consideración de la brevedad, pero no a manera de limitación. El segundo ejemplo precedente sobre la terminología del sustituyente, la cual se establece en términos genéricos, se pretende que ilustre los diversos asignamientos del sustituyente R descrito en la presente invención. La convención precedente dada en la presente invención para los sustituyentes se extiende, cuando es aplicable, a los miembros tales como X, Y, Z, y W, y el índice n.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en la presente invención a una clase de sustituyentes, se pretende que se refiera a las modalidades de esta invención para las cuales todos y cada uno del número

de miembros de carbono, a partir de i a j Incluyendo i y j , se comprenden independientemente. A manera de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a las modalidades que tienen un miembro de carbono (C_1), modalidades que tienen dos miembros de carbono (C_2), y modalidades
5 que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo de C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea recta o ramificada, con un número N total de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

Cuando cualquier variable se refiere a un sustituyente,
10 compuestos miembro o índice, se presenta más de una vez, el intervalo total de asignamientos se pretende que se aplique a cada ocurrencia, independientemente del asignamiento(s) específico a cualquier otra ocurrencia de dicha variable. Para cada ocurrencia de una variable, se entiende que dicho asignamiento se hace independientemente a partir de otro
15 miembro y asignamientos del sustituyente.

De conformidad las consideraciones interpretativas precedentes sobre los asignamiento y la nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en la presente invención a una serie implica, cuando tiene un significado químico y a menos que se indique de otra manera, una referencia
20 independiente a las modalidades de dicha serie, y referencia a todas y cada una de las posibles modalidades de subpoblaciones de la serie referida explícitamente.

Cualquier disustituyente referido en la presente invención se pretende que comprenda las diversas posibilidades anexas cuando se permiten más de una de las posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, en donde $A \neq B$, se refiere en la presente invención a
5 dicho disustituyente con A unido al primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

La presente invención también se refiere a métodos para la inhibición de la actividad del receptor de H_4 con dichos compuestos,
10 composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos de utilización de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de condiciones que son mediadas por el receptor de H_4 , tal como inflamación. Los compuestos de conformidad con la presente invención y derivados de los mismos también se puede utilizar como compuestos de referencia en los
15 ensayos para evaluar las características que modulan al receptor de H_4 a la luz de uno o más factores tales como la inhibición del receptor, toxicidad, biodisponibilidad, y capacidad de unión a la proteína.

Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención incluyen al menos uno de los compuestos de la presente
20 invención. Si más de uno de dichos compuestos se incluyen en una composición, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad conjuntamente efectiva. Como tal, dichos inhibidores de la actividad del receptor de H_4 , compuestos y composiciones de conformidad con la presente

Invención son útiles en la prevención, inhibición, o tratamiento de condiciones mediadas por el receptor de H_4 , tal como inflamación.

La invención también caracteriza una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de la condición mediada por el receptor de H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos. Además, la invención caracteriza una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos. La invención adicionalmente caracteriza una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos.

La invención caracteriza métodos para el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto en conexión con una respuesta inflamatoria una composición

farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos. La invención también caracteriza métodos para el tratamiento o prevención de la condición mediada por el receptor de H_4 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos. Además, la invención caracteriza métodos para la modulación de una expresión del receptor de H_4 , que comprende exponer un receptor de H_4 a al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos. Además, la invención caracteriza métodos para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de

los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

La presente invención se dirige a compuestos de las fórmulas (I) o (II) como se definen en la presente invención, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de dichos compuestos, métodos de utilización, incluyendo el tratamiento y/o prevención de condiciones tales como aquellas que son mediadas por el receptor de H_4 , y métodos para la elaboración de dichas composiciones farmacéuticas.

Los siguientes términos se definen a continuación, y por su uso a lo largo de la descripción.

"Alquilo" incluye hidrocarburos de cadena recta o ramificada con al menos un hidrógeno removido para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y así sucesivamente. Alquilo no incluye cicloalquilo.

"Alquenilo" radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada como se mencionó anteriormente con al menos un enlace doble carbono-carbono (sp^2). A menos que se indique de otra manera por el prefijo que

indica el número de miembros de carbono, alquénilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1- metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadiénilos, pentenilo, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente.

5 "Alquinilo" radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada como se mencionó anteriormente con al menos un enlace triple carbono-carbono (sp). A menos que se indique de otra manera por el prefijo que indica el número de miembros de carbono, los alquínulos incluyen etnilo, propinilos, butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de
10 enlaces dobles y enlaces triples, tal como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en la presente invención.

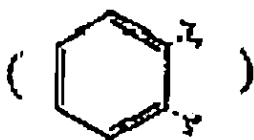
"Alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con un oxígeno terminal que enlaza el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así
15 sucesivamente. "Aminoalquilo", "tioalquilo", y "sulfonilalquilo" son análogos a alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal del alcoxi con, respectivamente, NH (o NR), S, y SO₂.

A menos que se indique de otra manera por el prefijo que indica el número de miembros de carbono, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y así
20 sucesivamente.

A menos que se indique de otra manera por el prefijo que indica el número de miembros en la estructura cíclica, "heterociclilo", "heterocíclico"

o "heterociclo" es un sistema de anillo de 3 a 8 miembros particular o fusionado, aromático, saturado o parcialmente saturado que comprende átomos de carbono en donde los heteroátomos se seleccionan a partir de N, O, y S. Los ejemplos de heterociclos incluyen tiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, los radicales heterociclos o heterocíclicos preferidos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, cicloheptilimino, y más preferiblemente, piperidilo.

Carbociclo es un cicloalquilo o un cicloalquilo parcialmente saturado que no es benzo



15

"Ariilo" incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, y así sucesivamente, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Ariilo también incluye grupos arilalquilo tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo. Ariilo incluye un sistema anillo que contiene un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho sistema puede ser bicíclico, formar puentes, y/o estar fusionado. El sistema puede incluir anillos que son aromáticos, o parcialmente o completamente saturados. Los ejemplos de sistemas de anillo incluyen indenilo, pentalenilo, 1-4-dihidronaftilo, indanilo,

20

bencimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, y así sucesivamente. A menos que se indique de otra manera, los términos "heteroarilo" o "heteroaromático" se refieren a aquellos heterociclos que son de naturaleza aromática. Los ejemplos que ilustran heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, piridilo, y pirimidinilo.

"Halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y preferiblemente es fluoro o cloro.

Cuando no se califican específicamente, los términos "opcionalmente sustituidos" que se utilizan en la presente invención se refieren a al menos la sustitución permitida de una valencia, en donde el sustituyente(s) es (son) independientemente seleccionado a partir del grupo que comprende al menos: -alcoxi de C₁₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -OR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, alcoxi de C₁₋₄, ciano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -C(O)fenilo, -C(O)alcoxi de C₁₋₆, -S(O)alquilo de C₁₋₄, y -SO₂alquilo de C₁₋₄.

Como en la nomenclatura química estándar, el grupo fenilo se refiere en la presente invención como "fenilo" o como "Ph".

Para proveer una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente invención no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en la presente invención se refiera al valor real dado, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor dado que

se podría inferir razonablemente basándose en la capacidad ordinaria de la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o mensurables para dicho valor dado. Siempre que se proporcione un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se proporciona el rendimiento con respecto a la masa máxima de la misma entidad que se podría obtener bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se proporcionan como porcentajes se refieren a las relaciones de la masa, a menos que se indique de otra manera.

Se entiende que las sustituciones y combinaciones de sustituciones mencionadas en la presente invención, ya sea que se establezcan explícitamente o no, se refieren a las sustituciones que son consistentes con la valencia del miembro a ser sustituido. Los términos tales como "valencia asignada al sitio", "valencia asignada al miembro", y variaciones morfológicas de los mismos se utilizan en este sentido. Por ejemplo, "valencia asignada" cuando se aplica a un miembro de carbono se refiere a la tetravalencia de C; se refiere a la trivalencia de N cuando se aplica a un miembro de nitrógeno; y se refiere a la unión de un miembro de nitrógeno que se caracteriza convencionalmente con una carga eléctrica positiva o que está en una forma cuaternaria. La presente invención también comprende compuestos como se describen en la presente invención y equivalentes de los mismos con al menos una valencia asignada al miembro de nitrógeno, incluyendo pero no limitado a un miembro de nitrógeno cuaternario y un óxido

de nitrógeno, cada uno de los cuales se puede preparar de conformidad con los métodos conocidos (Véase, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4a edición, 1991, pp. 411-412, 1200-1201; R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 1989, pp. 397-400, 421-425; y referencias citadas en la
5 presente invención).

Los compuestos particulares preferidos de la invención comprenden un compuesto imidazol de fórmula (I) o (II), o un enantiómero, diaestereómero, racemato, tautómero, hidrato, solvato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster de los mismos, en donde R¹-
10 ¹², X, Y, Z, W, y n tienen cualesquiera de los significados anteriormente definidos en la presente invención y equivalentes de los mismos, o al menos uno de los siguientes asignamientos y equivalentes de los mismos. Dichos asignamientos se pueden utilizar en donde sea apropiado con cualesquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas en la presente
15 invención:

Y es CR¹⁰R¹¹;

Y es CH₂;

Z es N o CH;

n = 1 ó 2;

20 n = 1;

uno o ambos de R¹ y R² son un anillo fenilo mono- o di-sustituido;

solamente uno de R¹ o R² es un anillo fenilo mono-sustituido;

- R^3 es -H, -F, -Cl, metilo, o etilo;
- R^3 es -F, -Cl, o metilo;
- R^3 es -Cl o metilo;
- R^4 es -H, -F, -Cl, o metilo;
- 5 R^5 es -H, metilo, o hidroxil;
- R^5 es H;
- R^6 y R^7 son, independientemente, seleccionados a partir del grupo que consiste de
- a) H,
- 10 b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, y
- c) trifluorometilo;
- R^6 y R^7 son, independientemente, -H o metilo;
- R^8 es -H, metilo, o etilo;
- R^8 es metilo; y
- 15 R^9 es -H, -F, -Cl, o metilo.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) comprenden compuestos que satisfacen cualesquiera de las combinaciones de definiciones dadas en la presente invención y equivalentes de las mismas.

Se entienda que algunos compuestos referidos en la presente invención son centros quirales y/o tienen centros isoméricos geométricos, por ejemplo isómeros E y Z. La presente invención comprende todos los isómeros ópticos, incluyendo diaestereoisómeros y mezclas racémicas, e isómeros geométricos que poseen la actividad que caracteriza a los compuestos de

esta invención. Además, ciertos compuestos referidos en la presente invención pueden existir en formas solvatadas así como en formas no solvatadas. Se entiende que esta invención comprende todas las formas solvatadas y no solvatadas que poseen la capacidad que caracteriza a los compuestos de esta invención. Los compuestos de conformidad con la presente invención que han sido modificados para que sean detectables mediante ciertas técnicas analíticas también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Un ejemplo de dichos compuestos es un compuesto isotópicamente marcado, tal como un compuesto ^{18}F isotópicamente marcado que se puede utilizar como una sonda en las técnicas de detección y/o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrón (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón particular (SPECT). Otro ejemplo de dichos compuestos es un compuesto isotópicamente marcado, tal como un compuesto marcado con deuterio y/o tritio que se puede utilizar en los estudios de cinética de la reacción.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo hacia el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" debe comprender el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede o no estar específicamente descrito, pero que se convierte hacia el compuesto

especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados del profármaco se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

5 La referencia a un compuesto en la presente invención se establece para una referencia a cualquiera de: (a) la forma actualmente mencionada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el cual se considera el compuesto cuando es nombrado. Por ejemplo, la referencia en la presente invención a un
10 compuesto tal como R-COOH, comprende la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), y R-COO_(sol)⁻. En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como puede estar por ejemplo en una tableta o alguna otra composición farmacéutica o preparación sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente, tal como agua; y
15 R-COO_(sol)⁻ se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea dicha forma disociada deriva a partir de R-COOH, a partir de una sal de la misma, o a partir de cualquier otra entidad que produce R-COO⁻ después de la disociación en el medio a ser considerado. En otro ejemplo, una expresión tal
20 como "exposición de una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existen, o existe, en el medio en el cual toma lugar la exposición. A este respecto, si dicha entidad se encuentra por ejemplo en un ambiente

acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH se encuentra en dicho mismo medio, y por lo tanto la entidad se expone a las especies tales como R-COOH (ac) y/o R-COO-(ac), en donde el subíndice "(ac)" se establece para "acuoso" de conformidad con su significado convencional en química y bioquímica. Un

5 grupo funcional de ácido carboxílico se ha elegido en estos ejemplos de nomenclatura; no obstante, no se pretende que esta elección sea limitante, más bien es meramente una ilustración. Se entiende que los ejemplos análogos se pueden proveer en términos de otros grupos funcionales, incluyendo pero no limitados a hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, tales

10 como aquellos en las aminas, y cualquier otro grupo que interacciona o se transforma de conformidad con las formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación, y

15 deprotonación. No se proveen ejemplos adicionales a este respecto en la presente invención debido a que estas interacciones y transformaciones en un medio dado se conocen por cualquier experto en la técnica.

Las modalidades de esta invención se elaboraron de conformidad con los métodos sintéticos descritos en los esquemas de 1 y 2 y

20 se seleccionan a partir de:

Ejemplo	Compuesto
1	1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;

- 2 1-{3-[3-cloro-4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
- 3 1-(3-{4-[4,5-Bis-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;
- 5 4 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;
- 5 1-{3-[3-cloro-4-(4,5-di-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
- 6 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;
- 10 7 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;
- 8 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fluoro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina;
- 15 9 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-[1,4]diazepan;
- 10 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-[1,4]diazepan;
- 11 1-{3-[2-cloro-4-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-[1,4]diazepan;
- 20 12 2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzoimidazol;

- 13 2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol;
- 14 1-Metil-4-{3-[3-metil-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-
fenoxi]-propil}-piperidina;
- 5 15 4-{3-[3-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-
propil}-1-metil-piperidina;
- 16 4-(3-{3-cloro-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-
il]-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 17 4-(3-{3-cloro-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-
10 fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 18 4-(3-{4-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-
fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 19 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-
fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 15 20 4-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-
fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 21 4-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-
fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 22 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-imidazol-2-il]-
20 fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 23 2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-benzoimidazol;

- 24 4-{3-[3-cloro-4-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-1-metil-piperidina;
- 25 4-{3-[3-cloro-4-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-1-metilpiperidina;
- 5 26 1-Metil-4-(2-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-etoxi)-piperidina;
- 27 5-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina;
- 28 5-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-
10 piperidin-4-il)-propoxi]-piridina;
- 29 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina;
- 30 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina;
- 15 31 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina;
- 32 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina;
- 33 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-
20 il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina;
- 34 4-(4-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-butil)-1-metil-piperidina;

- 35 1-Metil-4-{4-[3-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-butil}-piperidina;
- 36 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina;
- 5 37 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina;
- 38 4-{3-[4-(5-Isobutil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-1-metil-piperidina;
- 39 4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina;
- 10 40 4-{3-[3-cloro-4-(5-isobutil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-1-metil-piperidina;
- 41 1-Metil-4-(4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-butil)-piperidina;
- 15 42 1-{3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
- 43 1-{3-[3-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
- 44 1-3-[3-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
- 20 45 1-{3-[2-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-[1,4]diazepan;

- 46 1-Metil-4-(3-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina;
- 47 4-(3-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 5 48 4-(2-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-etoxi)-1-metil-piperidina;
- 49 1-(3-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-2-metil-propil)-4-metil-piperazina;
- 50 2-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina;
- 10 51 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina;
- 52 5-Bromo-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina;
- 15 53 2,4-Dimetil-1-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperazina;
- 54 1,2-Dimetil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperazina;
- 55 3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina;
- 20 56 1-Metil-4-(4-{4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-[1,4]diazepan;

- 57 5-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina;
- 58 4-[4-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-pirimidina;
- 5 59 4-(3-{4-[5-ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina;
- 60 1-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;
- 61 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina;
- 10 62 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-etil-piperidina;
- 63 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-isopropil-piperidina;
- 15 64 1-Metil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-naftalen-1-iloxi]-propil}-piperidina;
- 65 1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propan-1-ona;
- 66 6-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina;
- 20 67 1-Metil-4-(4-{3-metil-6-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-piperazina;

68 1-Metil-4-{3-[4-(5-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-
propil]-piperidina; y

69 2-{3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil]-3H-imidazo[4,5-
b]píridina.

5 Los compuestos de conformidad con la presente invención se
pueden elaborar de conformidad con los procedimientos dentro de la
capacidad de la técnica y/o de conformidad con los procedimientos de esta
invención, tales como aquellos descritos en los esquemas y los ejemplos a
continuación y mediante métodos de matriz o combinatoriales. Para obtener
10 los diversos compuestos en la presente invención, se pueden emplear los
materiales iniciales que portan los constituyentes finalmente deseados a
través del esquema de reacción con o sin protección como sea apropiado. Los
materiales iniciales se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se
pueden sintetizar mediante los métodos conocidos por un experto en la
15 técnica. Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del
sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado, el cual puede ser
portado a través del esquema de reacción y se puede reemplazar con el
sustituyente deseado como sea apropiado. Aquellos expertos en la técnica
serán capaces de modificar y adaptar la guía provista en la presente invención
20 para elaborar los compuestos de conformidad con la presente invención.

Las modalidades de los procedimientos ilustrados en la presente
Invención incluyen, cuando tiene un significado químico, uno o más pasos
tales como hidrólisis, halogenación, protección, y desprotección. Estos pasos

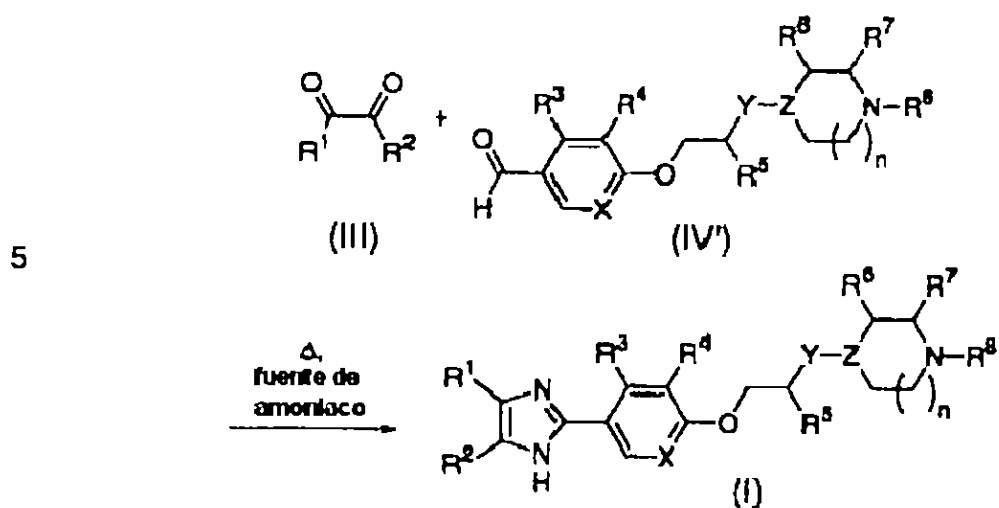
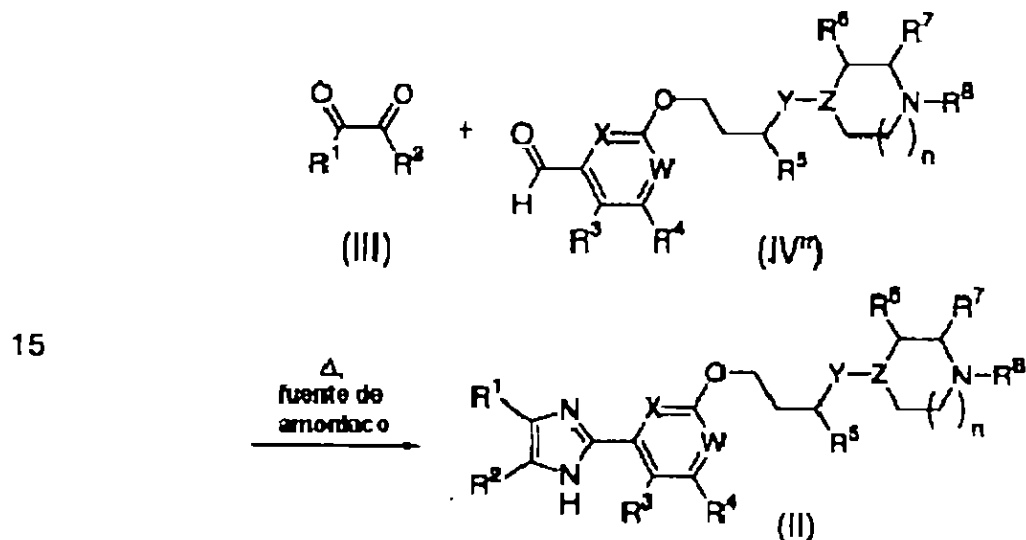
pueden ser implementados a la luz de las enseñanzas provistas en la presente invención y la capacidad ordinaria en la técnica.

Durante cualesquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualesquiera de las moléculas referidas. Además, los compuestos de esta invención se pueden modificar mediante la utilización de grupos protectores; dichos compuestos, precursores, o profármacos también se encuentran dentro del alcance de la invención. Esta modificación se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente utilizando métodos conocidos a partir de la técnica.

Cuadro de acrónimos

20

Término	Acrónimo
Tetrahidrofurano	THF
N,N-Dimetilformamida	DMF
N,N-Dimetilacetamida	DMA
Dimetil sulfóxido	DMSO
ter-Butilcarbamoilo	BOC
Albúmina de suero de bovino	BSA
Cromatografía líquida de alta resolución	CLAR
Cromatografía en capa fina	CCF
Hidruro de diisobutilaluminio	DIBAL-H
Acetato de etilo	EtOAc
Acetato	OAc

ESQUEMA 1**ESQUEMA 2**

Con referencia a los esquemas 1 y 2, éstos se describen en las siguientes notas y adiciones. Los materiales iniciales para los pasos descritos a continuación con respecto a los esquemas 1 y 2 están comercialmente disponibles o son fácilmente accesibles a aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) se prepararon mediante la condensación de una 1,2-dicetona (III) sustituida de manera adecuada con un

aldehído sustituido de manera adecuada (IV') o (IV'') en la presencia de una fuente de amoníaco (NH_3) para formar un compuesto de fórmula (I) cuando el aldehído (IV') tiene una sustitución *para* en el éter con respecto al grupo aldehído (esquema 1), o un compuesto de fórmula (II) cuando el aldehído (IV'') tiene una sustitución *meta* en el éter con respecto al grupo aldehído (esquema 2). Las fuentes adecuadas de amoníaco incluyen amoníaco líquido y gaseoso, amoníaco acuoso, amoníaco en metil o etil alcohol, amoníaco en 1,4-dioxano, NH_4OAc , NH_4Cl , NH_4HCO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, benzoato de amonio, y otras fuentes químicamente compatibles de sales de amoníaco o de amonio, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente esta condensación se lleva a cabo en medio caliente en un solvente químicamente compatible. Las temperaturas del medio de reacción preferiblemente tienen un intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 110°C , más preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C . Los solventes que se pueden utilizar para esta reacción incluyen etanol, isopropanol, ácido acético, agua, THF, dioxano, DMF, DMA, y DMSO, preferiblemente metanol, y mezclas de los mismos.

Los aril o heteroaril aldehídos (IV') y (IV'') sustituidos de manera adecuada se pueden preparar de conformidad con los procedimientos conocidos en la técnica. En un procedimiento de preparación, se hace reaccionar un hidroxibenzaldehído sustituido de manera adecuada con una porción sustituida de manera adecuada para formar el enlace éter en los

compuestos (IV') y (IV''). La reacción con un 4-hidroxi benzaldehído sustituido de manera adecuada lleva a la formación del compuesto (IV'), y la reacción con un 3-hidroxi benzaldehído sustituido de manera adecuada lleva a la formación del compuesto (IV'').

- 5 En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención da lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como resolución, por ejemplo mediante la formación de sales diaestereoméricas, resolución cinética incluyendo variantes de la misma,
- 10 tales como resolución dinámica, cristalización preferencial, biotransformación, transformación enzimática, y cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, hacia sus
- 15 enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de pares diaestereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tales como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalización reacción al cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden
- 20 resolver mediante la formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden separar utilizando una columna

CLAR quiral. Las mezclas regioisoméricas también se pueden separar hacia sus regioisómeros constituyentes mediante técnicas convencionales.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son aquellas que son farmacéuticamente aceptables. No obstante, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, y amidas de los compuestos de conformidad con la presente invención se refieren a aquellas formas de sales, amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención que podrían ser evidentes al químico farmacéutico, por ejemplo, aquellas que no son tóxicas y que podrían afectar favorablemente las propiedades farmacológicas de dichos compuestos de la presente invención. Aquellos compuestos que tienen propiedades farmacológicas favorables podrían ser evidentes al químico farmacéutico, por ejemplo, aquellos que no son tóxicos y que poseen dichas propiedades farmacológicas para proveer gusto adecuado, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros 15 factores, más prácticos en naturaleza, que también son importantes en la selección son el costo de las materias primas, facilidad de cristallización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad, y capacidad de flujo del fármaco voluminoso resultante. 20

Los ejemplos de ácidos que se puede utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencensulfónico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclamico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hippúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico.

Los compuestos de la presente invención que contienen protones ácidos se pueden convertir hacia sus formas de sales de adición de

metal o de amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio; las sales alcalinas y sales de metal alcalino térreo (por ejemplo sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, las cuales se pueden preparar mediante el tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, o hidróxido de sodio); y sales de amina elaboradas con bases orgánicas (por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina). Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm.Sci., 1977, 66: 1-19, el cual se incorpora en la presente invención como referencia.

"Sal" también comprende las formas de hidratos y solventes de adición que son capaces de formar los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de dichas formas son hidratos, alcoholatos, y generalmente solvatos.

Los ejemplos de ésteres adecuados incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo, fenilo sustituido, y fenilalquilo de C₁₋₈-ésteres. Los ésteres preferidos incluyen metil ésteres. Además, los ejemplos de ésteres adecuados incluyen dichos ésteres en donde uno o más constituyentes

5 carboxilo se reemplazan con p-metoxibencilloxi-carbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxycarbonilo, 9-antriloxycarbonilo, CH₃SCH₂COO-, tetrahidrofur-2-illoxycarbonilo, tetrahidropirán-2-illoxi-carbonilo, fur-2-illoxycarbonilo, benzilmetoxycarbonilo, p-nitrobencilloxi-carbonilo, 4-piridilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, t-

10 amiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, trifenilmetoxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, 2-benciloxifeniloxycarbonilo, 4-metiltiofeniloxycarbonilo, o tetrahidropirán-2-illoxycarbonilo.

Ya sea que se refiera en la presente invención explícitamente o no, cada uno de los términos "sales farmacéuticamente aceptables", "ésteres

15 farmacéuticamente aceptables", y "amidas farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas sales, ésteres y amidas, respectivamente que no cambian las propiedades intrínsecas del ingrediente activo. Véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 704 (20^a edición, 2000).

"Paciente" o "sujeto" incluye mamíferos tales como seres

20 humanos y animales (por ejemplo, perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesitan de observación, experimentación, tratamiento o prevención en conexión con la enfermedad o condición relevante. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

La "composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, incluyendo en las cantidades efectivas, así como cualquier producto que resulta directamente o indirectamente a partir de las combinaciones de los ingredientes especificados

5 en las cantidades especificadas.

La administración de al menos un compuesto de las fórmulas (I) y (II) y/o derivados de los mismos se refiere a la administración de dicho compuesto en una forma de administración adecuada, ya sea como el compuesto mismo o como parte de una composición farmacéutica adecuada.

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" y términos gramaticalmente relacionados significan aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema in vitro, un sistema de tejido, un animal o ser humano, que se persigue por un investigador, veterinario, médico, u otro

15 clínico, en donde la respuesta medicinal incluye, pero no se limita a, el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno a ser tratado. De manera análoga, los términos tales como "cantidad inhibidora", "cantidad anti-inflamatoria", "cantidad profilácticamente efectiva" y términos gramaticalmente relacionados se refieren a la cantidad de compuesto activo o agente

20 farmacéutico que induce la respuesta a ser referida, tal como inhibición y efecto anti-inflamatorio, respectivamente, en el sistema a ser estudiado, ya sea un sistema in vitro, un animal o un ser humano que se persigue por un investigador, veterinario, médico, u otro clínico, en donde la respuesta

medicinal incluye, pero no se limita a, alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a ser tratado.

Como se utiliza en la presente invención, "tratamiento" de un trastorno, y términos gramaticalmente relacionados, significan la eliminación o
5 de otra manera la mejoría de la causa y/o los efectos de la misma. Los términos tales como "inhibir", y términos gramaticalmente relacionados, el inicio de un trastorno o evento, y "prevenir" un trastorno o condición, y términos gramaticalmente relacionados, significan la prevención, retraso o reducción de la probabilidad de dicho inicio.

10 Los términos "dosis unitaria" y sus formas gramaticales equivalentes se utilizan en la presente invención para referirse a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y otros animales, cada unidad conteniendo una cantidad
15 predeterminada efectiva, cantidad farmacológica del ingrediente activo que se calcula que produce el efecto farmacológico deseado. Las especificaciones para las formas de dosis unitarias novedosas de esta invención se determinan por, y son dependientes directamente de, las características del ingrediente activo, y sobre las limitaciones inherentes en la técnica para la formación de compuestos tales como ingredientes activos para uso terapéutico en humanos
20 y otros animales.

Las modalidades de composiciones farmacéuticas para el tratamiento o prevención de la condición mediada por el receptor de H_4 en un sujeto que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un

modulador del receptor H₄ se seleccionan a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, que comprenden adicionalmente un vehículo

5 farmacéuticamente aceptable.

Las modalidades de las composiciones farmacéuticas para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos se seleccionan a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y

10 (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, que comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las modalidades de las composiciones anti-inflamatorias que
15 comprenden una cantidad terapéutica efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, comprenden adicionalmente un vehículo
20 farmacéuticamente aceptable.

Las modalidades de métodos para el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto que comprenden administrar al sujeto en conexión con una respuesta inflamatoria una composición farmacéutica que

comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, incluyen métodos en donde dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, piel hormigante, y trastornos de inmunodeficiencia.

10 Las modalidades de métodos para el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto que comprenden administrar al sujeto en conexión con una respuesta inflamatoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, incluyen métodos en donde dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a la quimioterapia.

20 Las modalidades de métodos para el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto que comprenden administrar al sujeto en conexión con una respuesta inflamatoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de las

fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, incluyen métodos en donde se satisface al menos una de las siguientes: dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a

5 un estímulo físico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo químico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a la infección; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una invasión por un cuerpo que es extraño a dicho sujeto; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo inmunológico; dicha respuesta

10 inflamatoria es una respuesta a un estímulo no inmunológico; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de intestino inflamatorio, y más específicamente en donde dicha enfermedad de intestino inflamatorio es

15 al menos una de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, rinitis alérgica, escleroderma, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes melitus mediada por el sistema inmune, y lupus; dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: miastenia grave, neuropatía autoinmune, y más específicamente en donde dicha neuropatía autoinmune

20 es la neuropatía de Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculitis, y más específicamente en donde dicha vasculitis es la granulomatosis de Wegener, enfermedad de

Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgaris, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatía, y más específicamente en donde dicha

5 espondiloartropatía es espondilitis anquilosante, y el síndrome de Sjogren; dicha respuesta inflamatoria es inflamación aguda; dicha respuesta inflamatoria es inflamación alérgica; y dicha respuesta inflamatoria es inflamación crónica. La administración en conexión con una respuesta inflamatoria de conformidad con la presente invención incluye administración

10 en un momento que es al menos una de antes de, al inicio de, y después de que se detecta la inflamación.

Las modalidades de los métodos para la modulación de una expresión del receptor de H_4 que comprenden exponer un receptor H_4 a al menos un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas

15 (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, incluyen métodos en donde se satisface al menos una de las siguientes: dicho al menos un compuesto modula la expresión del receptor de H_4 como un antagonista del receptor, y dicho al menos un

20 compuesto modula la expresión del receptor de H_4 como un agonista parcial del receptor.

Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mediante la mezcla de al menos un compuesto imidazol

seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención

5 se encuentra un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los

10 mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro ejemplo de la invención es el uso de una composición que comprende al menos un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales

15 farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualesquiera de las condiciones referidas en la presente invención; una de dichas condiciones es la inflamación. Otro ejemplo de la invención es el uso de una composición que comprende al menos un compuesto imidazol seleccionado a partir de los

20 compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, en el

tratamiento o prevención de cualesquiera de las condiciones referidas en la presente invención; una de dichas condiciones es la inflamación.

La expresión del receptor de H_4 en las células inmunes, incluyendo ciertos leucocitos y células cebadas, se establece como un blanco importante para la intervención terapéutica en un intervalo de trastornos inmunológicos e inflamatorios (tales como inflamación alérgica, crónica, o aguda). Específicamente, los ligandos del receptor de H_4 se espera que sean útiles para el tratamiento o prevención de diversos estados de enfermedad en el mamífero.

Por lo tanto, de conformidad con la invención, los compuestos descritos, ya sean analistas parciales o antagonistas del receptor de H_4 , y composiciones son útiles para la mejora de los síntomas asociados con, el tratamiento de, y la prevención de, las siguientes condiciones y enfermedades: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, y trastornos de inmunodeficiencia, incluyendo las condiciones y enfermedades más específicas anteriormente dadas. Los compuestos descritos también pueden ser útiles como adyuvantes en la quimioterapia o en el tratamiento de la piel hormigante.

Los aspectos de la invención incluyen (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales

farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, y un compuesto preferido como se describe en la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; (b) un fármaco empaquetado que comprende (1) una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, o uno o más compuestos preferidos como se describe en la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y (2) instrucciones para la administración de dicha composición para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por H_4 .

Las modalidades de esta invención proveen métodos para el tratamiento de una condición mediada por H_4 en un paciente, dichos métodos comprenden la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición que comprende al menos un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos, y otros compuestos descritos o preferidos. En estas condiciones, participa la acción del receptor de H_4 . Por ejemplo, la invención caracteriza un método para el tratamiento de una condición mediada por H_4 en un paciente, dicho método comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente efectiva antagonizante de H_4 de una composición que

comprende al menos un compuesto de imidazol seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, hidratos, solvatos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables, amidas y ésteres de los mismos.

- 5 El efecto de un antagonista también se puede producir mediante un agonista inverso. El antagonismo inverso describe la propiedad en un compuesto para inactivar activamente a un receptor que exhibe actividad constitutiva. La actividad constitutiva se puede identificar en células que han sido forzadas a sobre-expresar el receptor H_4 de humano. La actividad
- 10 constitutiva se puede medir mediante el examen de los niveles de AMPc o al medir la sensibilidad de un gen reportero a los niveles de AMPc después de un tratamiento con un agente estimulante del AMPc tal como forskolina. Las células que sobre-expresan los receptores de H_4 exhibirán menores niveles de AMPc después del tratamiento con forskolina en comparación con las células
- 15 que no los expresan. Los compuestos que se comportan como agonistas de H_4 mostrarán menores niveles de AMPc estimulados por forskolina dependiente de la dosis en las células que expresan H_4 . Los compuestos que se comportan como agonistas inversos de H_4 estimularán los niveles de AMPc de manera dosis dependiente en las células que expresan H_4 . Los
- 20 compuestos que se comportan como antagonistas de H_4 bloquearán cualquier inhibición de AMPc inducida por el agonista de H_4 o bloquearán cualquier incremento en el AMPc inducido por el agonista inverso de H_4 .

Las modalidades adicionales de la invención incluyen los compuestos descritos que son inhibidores de una función del receptor H₄ de histamina de mamífero, los inhibidores de la inflamación o respuestas inflamatorias in vivo o in vitro, los moduladores de la expresión de una proteína del receptor de H₄ de histamina de mamífero, inhibidores de la activación del leucocito polimorfonuclear in vivo o in vitro, o combinaciones de los anteriores, y métodos correspondientes para el tratamiento, profilaxis, y diagnóstico que comprenden el uso de un compuesto descrito.

Las composiciones farmacéuticas se puede preparar utilizando excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas para formación de compuestos. Los ejemplos de formas de dosis unitarias adecuadas son tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, paquetes en polvo, gránulos, hostias, y los similares, segregados múltiples de cualquier forma de dosis unitaria, así como soluciones líquidas, y suspensiones. Algunas formas líquidas son acuosas, mientras que otras modalidades de formas líquidas son no acuosas. Las formas de dosis orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, tabletas y los similares. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen aquellos materiales usualmente empleados en la elaboración de píldoras o tabletas, tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de calcio, manitol y los similares, espesantes tales como tragacanto y metilcelulosa USP, SiO₂ finamente dividido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, y los similares. Los excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y los similares. Todos los excipientes se pueden mezclar

como sea necesario con diluyentes (por ejemplo, carbonato de sodio y de calcio, fosfatos de sodio y de calcio, y lactosa), desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz y ácido algínico), agentes granulantes, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco), aglutinantes (por ejemplo, almidón y gelatina), espesantes (por ejemplo, parafina, ceras, y petrolato), agentes saborizantes, agentes colorantes, conservadores, y los similares mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica de preparación de formas de dosis. Los revestimientos se pueden presentar e incluyen, por ejemplo, gliceril monoestearato y/o gliceril diestearato. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina suave, en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o con un aceite, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las formas de dosis parenterales se pueden preparar utilizando agua u otro vehículo estéril. Las soluciones parenterales se pueden empaquetar en contenedores adaptados para la subdivisión en dosis individuales. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo, e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proveerán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, con un regulador de pH hasta un pH apropiado e isotonicidad. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas pueden incluir agentes para suspensión tales como derivados de celulosa,

alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, y goma tragacanto, y un agente humectante, tal como lecitina. Los conservadores adecuados para suspensiones acuosas incluyen etil y n-propil p-hidroxibenzoato. Las formulaciones parenterales incluyen soluciones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones, emulsiones, y polvos estériles para la preparación de los mismos. Los ejemplos de vehículos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales, y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. La fluidez se puede mantener mediante el uso de un revestimiento tales como lecitina, un agente tensioactivo, o el mantenimiento del tamaño adecuado de la partícula. Los vehículos para formas de dosis sólidas incluyen (a) llenadores o extensores, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardadores de la solución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes reguladores de pH, y (j) propelentes.

Para ayudar a la solubilidad, se pueden incluir en las composiciones ingredientes adecuados, tales como ciclodextrinas. Las ciclodextrinas apropiadas (CD) son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mezclados de los mismos en donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidas con alquilo de C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilado al azar; hidroxialcoxi de C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo de C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo de C_{1-6} , particularmente acetilo. Especialmente dignos de

mención como formadores de complejos y/o solubilizantes son los β -CD, β -CD metilado al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD). El término éter mezclado denota derivados de
5 ciclodextrina en donde al menos dos grupos hidroxil de la ciclodextrina están esterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxi-propilo e hidroxietilo.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservadores, agentes humectantes, agentes emulsificantes,
10 y agentes para dispersión; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes que prolongan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes que mejoran la absorción.

Los vehículos fisiológicamente aceptables se conocen bien en la
15 técnica. Los ejemplos de vehículos líquidos son soluciones en las cuales los compuestos de conformidad con la presente invención forman soluciones, emulsiones, y dispersiones. Los antioxidantes compatibles, tales como metilparaben y propilparaben, pueden estar presentes en composiciones sólidas y/o líquidas, como lo pueden estar los edulcorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención pueden incluir emulsificantes adecuados típicamente utilizados en las composiciones para emulsión. Dichos emulsificantes se describen en las publicaciones estándares tales como H. P. Fiedler, 1989,

Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor ed., Aulendorf, Alemania, y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, y the Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, RU, las cuales se

5 incorporan en la presente invención como referencias. Los agentes formadores de gel también se pueden añadir a las composiciones de conformidad con esta invención. Los derivados de ácido poliacrílico, tales como carbómeros, son los ejemplos de agentes para formación de gel, y más particularmente, diversos tipos de carbopol, los cuales típicamente se utilizan

10 en cantidades de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 2%. Las suspensiones se pueden preparar como una crema, un ungüento, incluyendo un ungüento libre de agua, una emulsión de agua-en-aceite, una emulsión de aceite-en-agua, una emulsión de gel, o un gel.

Se anticipa que los compuestos de la invención se pueden

15 administrar mediante rutas orales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal, intracisternal, intravaginal, intravesical, tópica o local, y mediante Inhalación (bucal o nasal, preferiblemente en la forma de una aspersion). Para administración oral, los compuestos de la invención generalmente se proveerán en la forma de

20 tabletas, cápsulas, o como una solución o suspensión. Otros métodos de administración incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos y parches dérmicos.

Los compuestos de conformidad con la presente invención y mezcla de los mismos proveen modalidades de la sustancia activa en las composiciones farmacéuticas que se pueden elaborar con excipientes e ingredientes y con una capacidad ordinaria en la técnica. Las listas de

5 excipientes y de ingredientes para las composiciones farmacéuticas están disponibles en las referencias estándares. Por ejemplo, un texto estándar tal como *The Science and Practice of Pharmacy*, A. R. Gennaro, ed., provee 20 capítulos en la parte 5, pp. 669-1050, sobre la elaboración farmacéutica, incluyendo listas de ingredientes para la elaboración de composiciones

10 farmacéuticas tales como soluciones (Incluyendo aguas aromáticas, ácidos acuosos, duchas, enemas, gárgaras, enjuagues bucales, jugos, soluciones nasales, soluciones óticas, soluciones para irrigación, jarabes, mieles, mucílago, jaleas, colodiones, elíxires, glicerinas, inhalantes, linimentos, preparaciones oleosas, espíritus, y gotas), emulsiones (incluyendo múltiples

15 emulsiones y microemulsiones), suspensiones, (incluyendo geles, lociones, suspensiones formuladas en tabletas, magmas y leches, mezclas, y suspensiones oficiales), extractos, preparaciones parenterales, preparaciones intravenosas, preparaciones oftálmicas, preparaciones tópicas, formas de dosis sólidas orales, revestimientos, sistemas para administración de fármaco

20 de liberación controlada, aerosoles, materiales para empaquetamiento, antioxidantes, conservadores, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes diluyentes, vehículos, agentes emulsificantes, agentes para suspensión, bases para ungüento, solventes farmacéuticos, y necesidades

farmacéuticas misceláneas, incluyendo las técnicas y dispositivos para la elaboración de dichas preparaciones.

Las dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden ser averiguar mediante métodos convencionales. El nivel de dosis específico requerido para cualquier paciente particular dependerá de
5 numerosos factores, incluyendo la severidad de la condición, tipo de síntomas que necesitan tratamiento, la ruta de administración, el peso, edad, y condición general del paciente, y la administración de otros medicamentos. En general, se anticipa que la dosis diaria (ya sea que se administre como una
10 dosis particular o como dosis divididas) se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, más usualmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y más usualmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día. Expresada como dosis por unidad de peso corporal, se esperará que una
15 dosis típica se encuentre entre aproximadamente 0.0001 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, especialmente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 7 mg/kg, y más especialmente entre aproximadamente 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

Los intervalos de dosis orales anticipados incluyen de
20 aproximadamente 0.01 a 500 mg/kg, diariamente, más preferiblemente de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 100 mg/kg, tomados en 1-4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden ser dosificados oralmente en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50

mg/kg diariamente, mientras que otros pueden ser dosificados de 0.05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente. Las dosis para infusión pueden tener un intervalo de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.0×10^4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{minuto})$ del inhibidor, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que tiene un intervalo de varios minutos a varios días. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% del fármaco al vehículo. Las cápsulas, tabletas u otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas revestidas con películas) pueden ser de entre 0.5 y 200 mg, tales como 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg, y 100 mg y se pueden administrar de conformidad a los métodos descritos. Se considera que las dosis diarias son, por ejemplo, de entre 10 mg y 5000 mg para un ser humano adulto de peso normal.

15

EJEMPLOS

Métodos experimentales generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron ya sea en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o en un espectrómetro DPX500 (500 MHz). El formato de los datos ^1H RMN a continuación es: cambio químico en ppm en campo bajo del tetrametilsilano de referencia (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

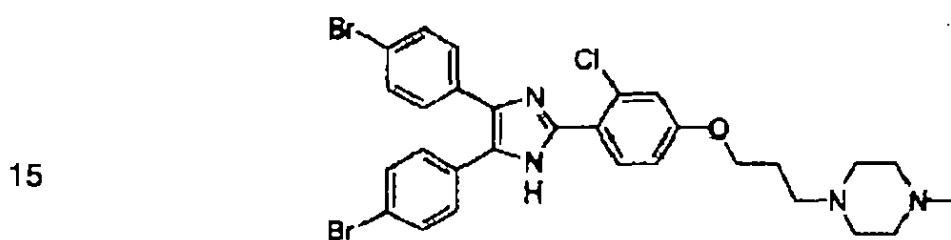
20

Se obtuvieron los espectros de masas (MS) en un Hewlett Packard (Agilent) serie 1100 MSD utilizando ionización por electroaspersión (ESI) ya sea en modo positivo o negativo como se indique. La "masa calculada" (calculada) para una fórmula molecular es la masa monoisotópica del compuesto.

Método de purificación 1:

Los 2-Arilimidazoles se purificaron mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10% (amoníaco 2.0 M en metanol) en diclorometano. Las mezclas de reacción se cargaron sobre geles de sílice sin procesamiento.

EJEMPLO 1



1-(3-(4-(4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-Il]-3-cloro-fenoxi)-propil)- 4-metil-piperazina.

Procedimiento General 1

A. 2-Cloro-4-(3-cloro-propoxi)-benzaldehído. 1-Bromo-3-cloropropano (2.55 g, 16.2 milimoles, 1.0 equivalentes) se añadió a una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (2.54 g, 16.2 milimoles) y K_2CO_3

(4.48 g, 32.4 milimoles) en acetonitrilo (41 mL). La mezcla se calentó a 65°C por 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente (ta) y se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se concentró para producir el producto sin purificar, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de EtOAc en hexanos) para producir 3.19 g de un aceite incoloro (66%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 10.3 (s, 1H), 7.87 (d, J= 8.0, 1H), 7.10 (d, J= 4.0, 1H), 7.03 (dd, J= 8.0, 4.0, 1H), 4.23 (t, J= 8.0, 2H), 3.76 (t, J= 8.0, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H).

10 Procedimiento General 2

B. 2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldehído

N-Metilpiperazina (2.16 g, 21.5 milimoles), 2-cloro-4-(3-cloro-propoxi)-benzaldehído (3.19 g, 10.8 milimoles), K₂CO₃ (4.46 g, 32.3 milimoles), y KI (1.02 g, 5.38 milimoles) se agitaron en n-butanol (22 mL) a 15 90°C por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y entonces se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron, produciendo el producto del título, el cual se purificó mediante el método 1 para producir 2.04 g (63%) de un aceite de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 10.3 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0, 1H), 7.08 (d, J = 2.0, 1H), 7.00 (dd, J= 8.0, 2.0, 1H), 4.15 (t, J= 8.0, 2H), 3.00-2.30 (br s, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H).
 20

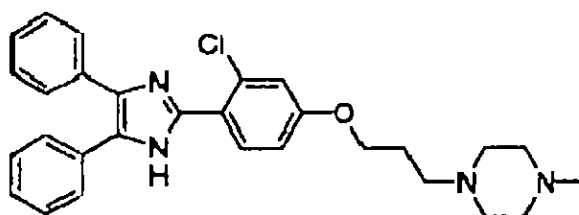
Procedimiento General 3

C. 1-(3-[4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina. 2-cloro-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzaldehído (37 mg, 0.12 milimoles) y 1,2-bis-(4-bromo-fenil)-etan-1,2-diona (59 mg, 0.16 milimoles) se agitaron con NH₄OAc (28 mg, 0.37 milimoles) en metanol (0.25 M) a 65°C por 2 días. La mezcla de reacción se purificó mediante el método 1 para producir 22 mg (28%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₂₈Br₂ClN₄O, 642.04; m/z encontrado, 645.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.62 (d, J= 8.6, 1H), 7.50 (d, J= 8.0, 4H), 7.38 (d, J= 7.9, 4H), 7.12 (d, J= 2.5, 1H), 7.00 (dd, J= 8.7, 2.5, 1H), 4.10 (t, J= 6.1, 2H), 2.85-2.25 (m, 10 H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H).

Los siguientes compuestos en los ejemplos 2-13 se prepararon utilizando los métodos análogos a aquellos descritos en el ejemplo 1 con los cambios apropiados del sustituyente.

15

EJEMPLO 2



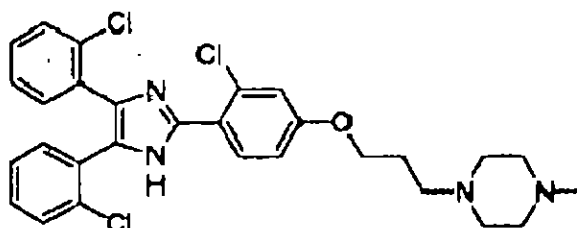
20

1-(3-[3-Cloro-4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}ClN_4O$, 486.22; m/z encontrado, 487.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.64 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 6H), 7.12 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7$, 2.5, 1H), 4.09 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 5 2H).

EJEMPLO 3

10

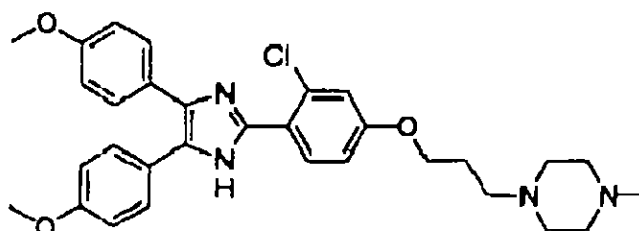


1-(3-{4-[4,5-Bis-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)- 4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}Cl_3N_4O$, 554.14; m/z encontrado, 557.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.69 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.42-7.20 (m, 8H), 7.12 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7$, 2.5, 1H), 4.09 (t, $J = 15$ 6.1, 2H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H).

EJEMPLO 4

20

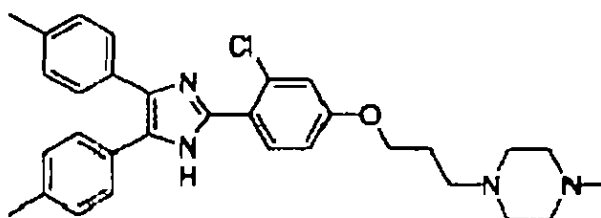


1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}propil)-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{35}ClN_4O_3$, 546.24; m/z encontrado, 547.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.61 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$, 4H), 7.10 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.6$, 2.5, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$, 4H), 4.08 (t, $J = 6.1$, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H).

EJEMPLO 5

10

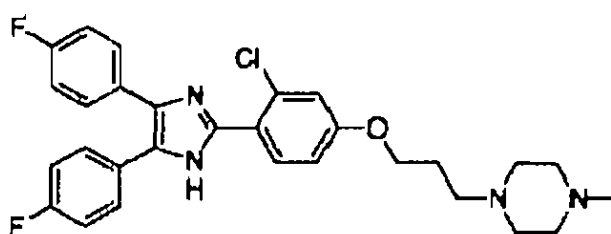


15

1-(3-[3-cloro-4-(4,5-di-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metilpiperazina.

20

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{35}ClN_4O$, 514.25; m/z encontrado, 515.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.62 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$, 4H), 7.13 (d, $J = 7.9$, 4H), 7.10 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.6$, 2.5, 1H), 4.08 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H).

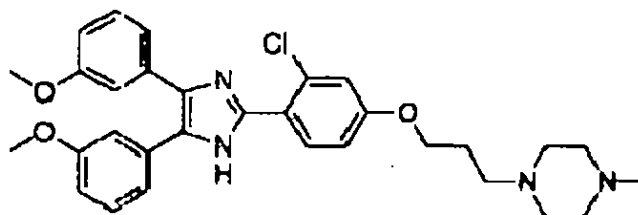
EJEMPLO 6

5

1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}ClF_2N_4O$, 522.20; m/z encontrado, 523.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.63 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.11-7.06 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 8.7$, 2.5, 1H), 4.10 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.30 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H).

10

EJEMPLO 7

15

1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina.

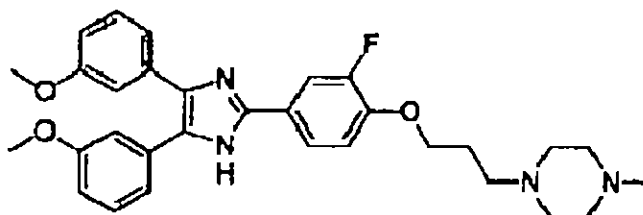
20

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{35}ClN_4O_3$, 546.24; m/z encontrado, 547.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.63 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 8.7$,

2.5, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 4.09 (t, J= 6.1, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H).

EJEMPLO 8

5



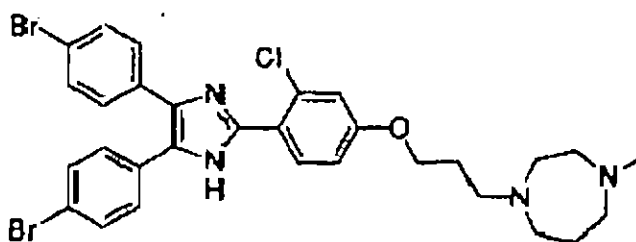
1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fluoro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina.

10

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{35}FN_4O_3$, 530.27; m/z encontrado, 531.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.78-7.71 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, 5H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.12 (t, J= 6.1, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.80-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H).

15

EJEMPLO 9



20

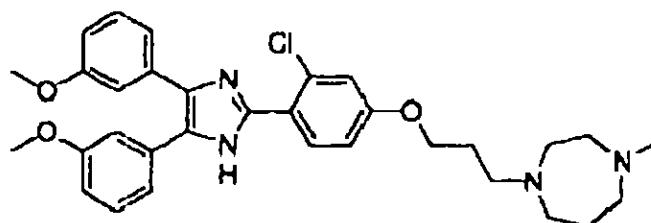
1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-[1,4]diazepan.

MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{31}Br_2ClN_4O$, 656.06; m/z encontrado, 659.0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.52 (d, J= 8.6, 1H),

7.40 (d, J= 7.6, 4H), 7.28 (d, J= 8.6, 4H), 7.02 (d, J= 2.5, 1H), 6.90 (dd, J= 8.6, 4.0, 1H), 4.01 (d, J= 5.0, 2H), 2.71-2.64 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

5

EJEMPLO 10

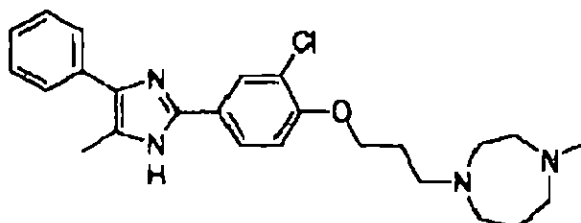


1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-

10 propil)-4-metil-[1,4]diazepan.

MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{37}ClN_4O_3$, 560.26; m/z encontrado, 561.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.66 (d, J= 8.6, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J= 2.5, 1H), 7.11-7.08 (m, 4H), 7.02 (dd, J= 8.6, 2.5, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.12 (t, J= 6.3, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.83-2.78 (m, 15 4H), 2.75-2.68 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H).

EJEMPLO 11



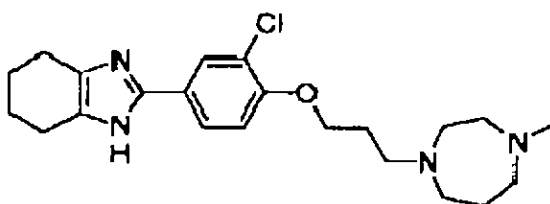
20

1-(3-[2-cloro-4-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepan.

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{31}ClN_4O$, 438.22; m/z encontrado, 439.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.94 (d, J = 2.2, 1H), 7.77 (dd, J= 8.6, 2.2, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.7, 1H), 4.11 (t, J= 6.0, 2H), 2.78-2.65 (m, 10H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H).

EJEMPLO 12

10

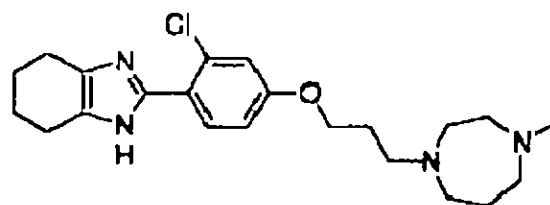


2-[3-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol.

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{31}ClN_4O$, 402.22; m/z encontrado, 403.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.82 (d, J= 2.2, 1H), 7.67 (dd, J= 8.6, 2.2, 1H), 7.09 (d, J= 8.7, 1H), 4.13 (t, J= 6.0, 2H), 2.80-2.56 (m, 14H), 2.34 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 6H).

20

EJEMPLO 13

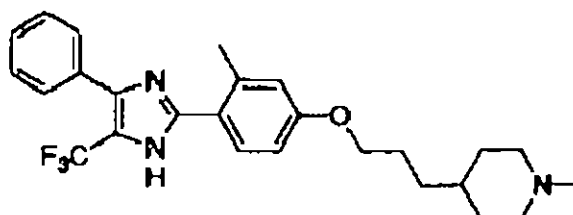


2-[2-Cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol.

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{31}ClN_4O$, 402.22; m/z encontrado, 403.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.47 (d, $J= 8.7$, 1H), 6.93 (d, $J= 2.5$, 1H), 6.83 (dd, $J= 8.7, 2.5$, 1H), 3.95 (t, $J= 6.1$, 2H), 2.70-2.47 (m, 14H), 2.25 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 6H).

5

EJEMPLO 14



10 1-Metil-4-{3-[3-metil-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperidina.

A. 3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol. A una solución en reflujo de $LiAlH_4$ 1 M (40 milimoles) en THF (30 mL) se le añadió gota a gota una solución de ácido N-BOC-4-piperidinpropiónico (3.0 g, 11.6 milimoles). La mezcla de reacción se calentó por 3 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. Después del enfriamiento adicional a $0^\circ C$, se añadió lentamente agua (1.5 mL), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a $0^\circ C$, y se añadió lentamente NaOH acuoso al 10% (1.5 mL). Después de calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se enfrió a $0^\circ C$ y se añadió más agua (4.5 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se filtró a través de una

20

almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante el método 1 para producir 1.9 g (100%) de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol como un aceite de color amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_{19}NO$, 157.15; m/z encontrado 158.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 3.45-3.41 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 5H).

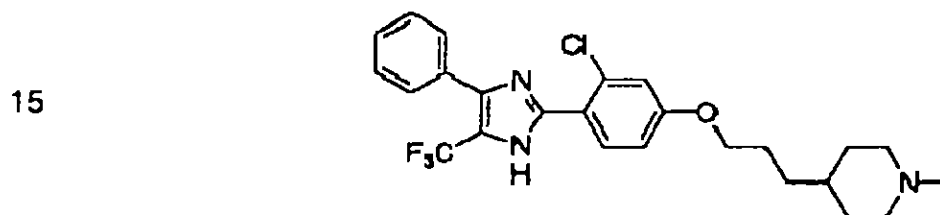
Procedimiento General 4

B. 4-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-benzaldehído. A una solución enfriada con hielo de 2-metil-4-hidroxibenzaldehído (722 mg, 5.3 milimoles), resina polimérica PPh_3 (3 milimoles/g, 2.2 g, 6.4 milimoles), y 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (833 mg, 5.3 milimoles, 1.0 equivalentes) en THF (25 mL) se le añadió di-ter-butil-azodicarboxilato (1.47 g, 6.4 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea, se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante el método 1 produjo 578 mg (40%) del aldehído deseado. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{23}NO_2$, 261.17; m/z encontrado, 262.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.85 (s, 1H), 7.80 (d, $J= 8.6$, 2H), 6.97 (d, $J= 8.6$, 2H), 4.01 (t, $J= 6.4$, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 3H).

C. 1-Metil-4-{3-[3-metil-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxil]-propil}-piperidina. El compuesto del título (27 mg, 21%) se preparó como se describe en el procedimiento general 3 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}F_3N_3O$, 457.23; m/z encontrado, 458.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.60-7.53 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 6.91 (d, J= 2.3, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H), 4.04 (t, J= 6.4, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.51-1.28 (m, 5H).

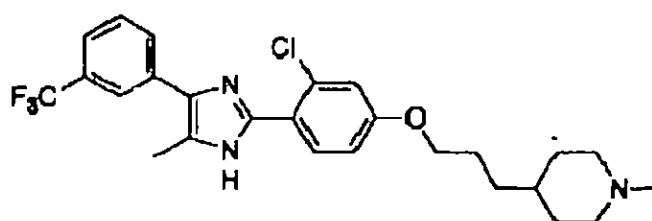
Los siguientes compuestos en los ejemplos 15-25 se prepararon utilizando los procedimientos análogos a aquellos descritos en el ejemplo 14 con los cambios apropiados del sustituyente.

EJEMPLO 15



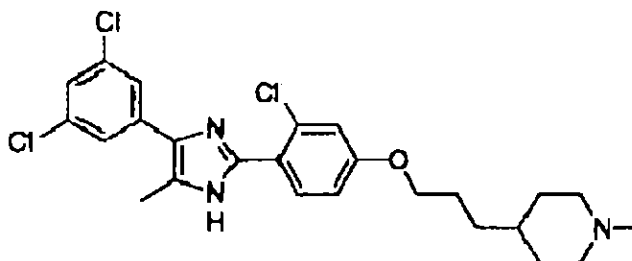
4-{3-[3-Chloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxil]-propil}-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O$, 477.18; m/z encontrado, 478.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.63-7.56 (m, 3H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.13 (d, J= 2.5, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.5, 1H), 4.05 (t, J= 6.4, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 3H).

EJEMPLO 16

5 4-(3-(3-cloro-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{29}ClF_3N_3O$, 491.20; m/z encontrado, 492.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.97-7.87 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.5$, 1H), 4.05 (t, $J =$
10 6.4, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.59-1.21 (m, 5H).

EJEMPLO 17

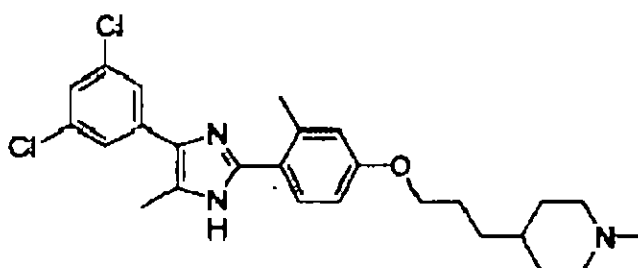
15 4-(3-(3-Cloro-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina.

20 MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}Cl_3N_3O$, 491.13; m/z encontrado, 492.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.61-7.54 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.7, 2.5$, 1H), 4.03 (t, $J =$

6.4, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.57-1.17 (m, 5H).

EJEMPLO 18

5

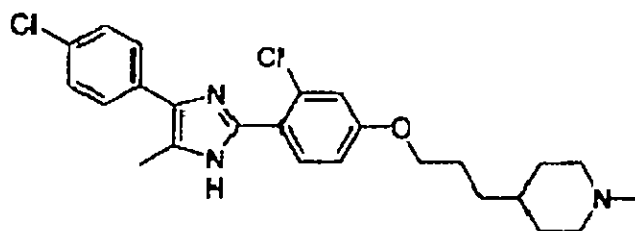


10 4-(3-{4-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O$, 471.18; m/z encontrado, 472.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.59-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.6$, 2.5, 1H), 3.99 (t, $J = 6.3$, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H),
15 2.26 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.46-1.19 (m, 5H).

EJEMPLO 19

20

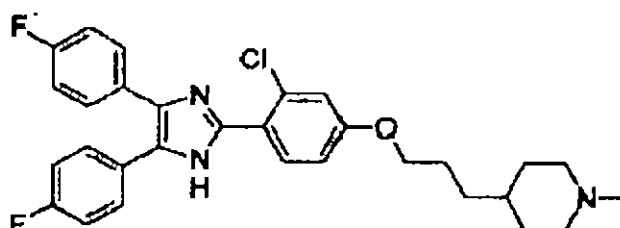


4-(3-{3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O$, 457.17; m/z encontrado, 458.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.61-7.54 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.6$, 2.3, 1H), 4.01 (t, $J = 6.3$, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.46-1.19 (m, 5H).

EJEMPLO 20

10

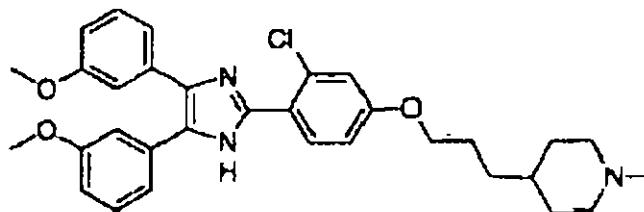


4-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-yl]-3-cloro-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{30}ClF_2N_3O$, 521.20; m/z encontrado, 522.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.63 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 5H), 6.99 (dd, $J = 8.6$, 2.5, 1H), 4.04 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.48-1.16 (m, 5H).

20

EJEMPLO 21

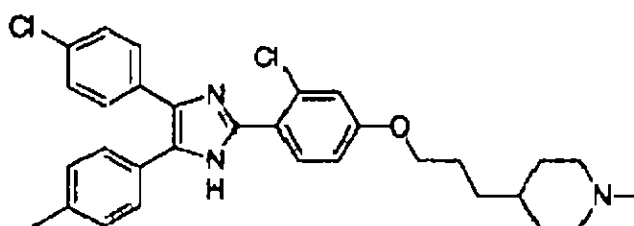


4-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{32}H_{36}ClN_3O_3$, 545.24; m/z encontrado, 546.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.62 (d, $J=8.6$, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 5H), 6.97 (dd, $J=8.3, 2.5$, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.02 (t, $J=6.3$, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.47-1.15 (m, 5H).

EJEMPLO 22

10

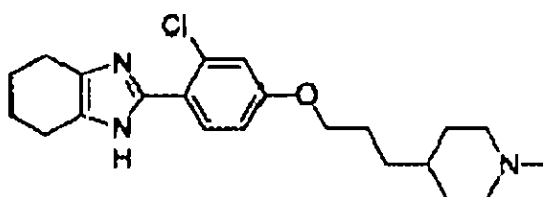


15 4-(3-{3-Chloro-4-[4-(4-chloro-fenil)-5-p-tolil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{33}Cl_2N_3O$, 533.20; m/z encontrado, 534.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.62 (d, $J=8.6$, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, $J=2.5$, 1H), 6.98 (dd, $J=8.6, 2.5$, 1H), 4.03 (t, $J=6.3$, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.47-1.19 (m, 5H).

20

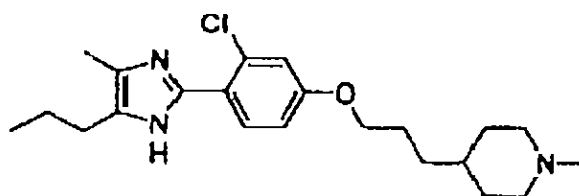
EJEMPLO 23



5 2-[2-Chloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol.

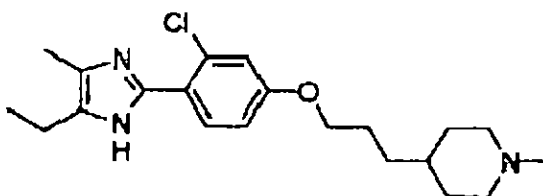
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{30}ClN_3O$, 387.21; m/z encontrado, 388.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.56 (d, J= 8.6, 1H), 7.02 (d, J = 2.5, 1H), 6.92 (dd, J= 8.8, 2.5, 1H), 4.01 (t, J= 6.3, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.87-1.00 (m, 15H).

EJEMPLO 24



15 4-[3-[3-Chloro-4-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil]-1-metil-piperidina.

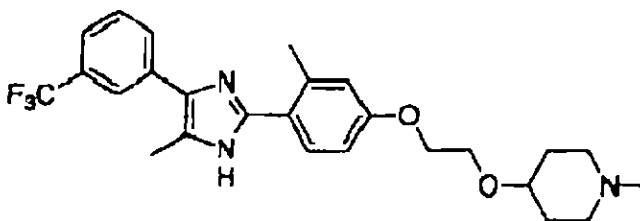
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{32}ClN_3O$, 389.22; m/z encontrado, 390.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.51 (d, J= 8.6, 1H), 7.02 (d, J= 2.8, 1H), 6.92 (dd, J= 9.1, 2.8, 1H), 4.00 (t, J= 6.6, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.53 (t, J= 7.6, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.49-1.19 (m, 5H), 0.94 (t, J= 7.3, 3H).

EJEMPLO 25

5 4-{3-[3-Chloro-4-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-1-metilpiperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{30}ClN_3O$, 375.21; m/z encontrado, 376.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.52 (d, J= 8.8, 1H), 7.02 (d, J= 2.5, 1H), 6.91 (dd, J= 8.6, 2.5, 1H), 4.00 (t, J= 6.6, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.57 (q, J= 7.6, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 5H), 1.20 (t, J = 7.6, 3H).

10

EJEMPLO 26

15

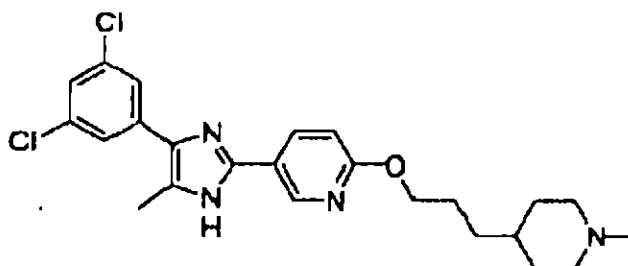
1-Metil-4-(2-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-etoxi)-piperidina.

Este compuesto se preparó a partir de 2-metil-4-[2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)etoxi]-benzaldehído, utilizando métodos similares a aquellos descritos en el procedimiento general 3. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}F_3N_3O_2$, 473.23; m/z encontrado, 474.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.93-7.83 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J= 7.4, 1H), 6.90-6.80

20

(m, 1H), 6.85 (dd, J= 8.3, 2.5, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H).

5

EJEMPLO 27

10

5-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin- 4-il)-propoxil]-piridina.

Procedimiento General 5

A. 6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxil]-nicotinonitrilo. A una
 15 solución en agitación de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (5.0 g, 31.7 milimoles) en DMF (200 mL), se le añadió NaH (60%; 1.73 g, 43.3 milimoles) porción a porción. Una vez que la efervescencia inicial ha descendido, la mezcla se calentó a 60°C por 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de 6-cloronicotinonitrilo (4.0 g, 28.9 milimoles) en
 20 DMF (20 mL) se añadió entonces y la mezcla se agitó por 16 horas antes de parar la actividad con NaHCO₃ acuoso saturado (saturado) (50 mL) y salmuera (50 mL). Se formó un precipitado y se recolectó mediante filtración al vacío para producir 3.67 g del producto. El filtrado se concentró hasta la mitad

de su volumen y se recuperó una segunda cosecha de precipitado. Los precipitados se combinaron para producir 5.64 g (76%) de un sólido de color naranja, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{21}N_3O$, 259.17; m/z encontrado, 260.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.46 (dd, J = 2.3, 0.8, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 0.8, 1H), 4.34 (t, J = 6.6, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 7H), 1.37-1.34 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H).

Procedimiento General 6

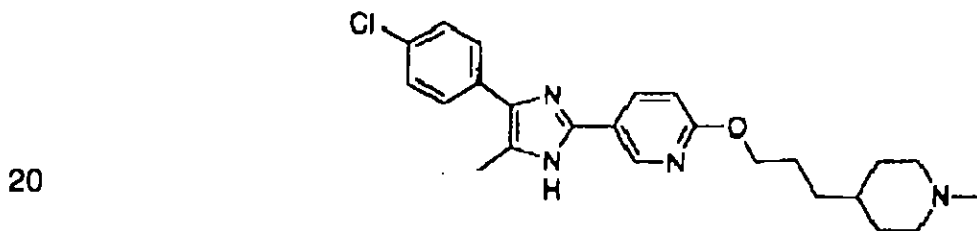
10 B. 6-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldehído. A una solución a 0°C de 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (640 mg, 2.47 milimoles) en tolueno (20 mL) se le añadió DIBAL-H 1.0 M en hexanos (3.70 mL, 3.70 milimoles) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas (completo mediante CCF). Se
15 añadió metanol (5 mL) seguido por H_2SO_4 1.0 M (10 mL). Después de agitar por 30 minutos la solución se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se diluyó con tartrato de potasio sódico saturado acuoso (10 mL), y se agitó por 30 minutos adicionales. La reacción se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 50 mL) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron,
20 produciendo el producto del título, el cual se purificó mediante el método 1 para producir 598 mg (92%) de un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{22}N_2O_2$, 262.17; m/z encontrado, 263.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.87 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 2.3, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 6.74 (d,

J= 8.6, 1H), 4.34 (t, J= 6.6, 2H), 2.78-2.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.85-1.62 (m, 7H), 1.35-1.16 (m, 4H).

C. 5-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina. La preparación mediante el método descrito en el procedimiento general 3 utilizando 6-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina-3-carbaldehído (70.0 mg, 0.26 milimoles) produjo 10 mg (8.4%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}Cl_2N_4O$, 458.16; m/z encontrado, 459.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.36 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.6, 1H), 4.13 (t, J= 6.6, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.52, (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.68 (m, 7H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H).

Los compuestos que se muestran en los ejemplos 28-31 se prepararon utilizando los métodos similares a aquellos descritos en el procedimiento general 3, con los cambios apropiados del sustituyente.

EJEMPLO 28

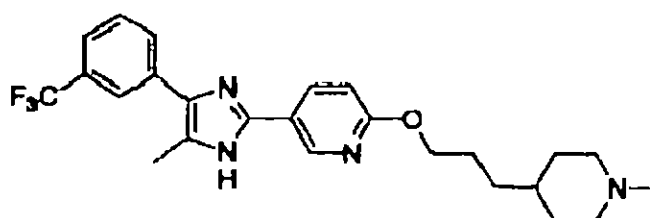


5-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxil]-piridina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_4O$, 424.20; m/z encontrado, 425.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.06 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.6, 1H), 4.13 (t, J = 6.6, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.70 (m, 7H), 1.42-1.26 (m, 4H).

EJEMPLO 29

10

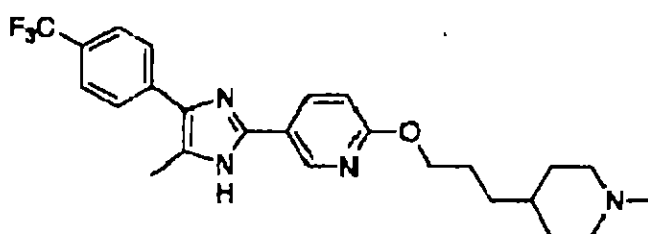


2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.17 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.6, 1H), 4.31 (t, J = 6.6, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.69 (m, 7H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H).

EJEMPLO 30

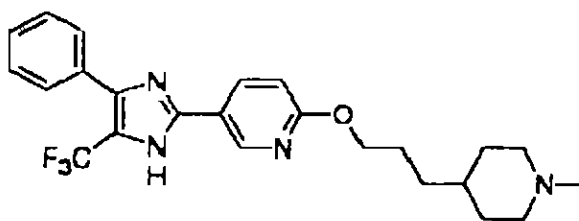
20



2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9.36 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$, 2H), 7.65 (d, $J = 7.8$, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$, 1H), 4.30 (t, $J = 6.6$, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.54, (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93-1.68 (m, 7H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H).

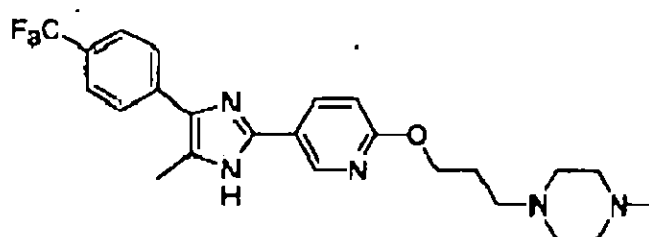
EJEMPLO 31



2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-piridina.

MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 444.21; m/z encontrado, 445.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.55 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.6$, 2.3, 1H), 7.54-7.44 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 8.6$, 1H), 4.31 (t, $J = 6.6$, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.25, (s, 3H), 1.91-1.68 (m, 7H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H).

EJEMPLO 32



5

1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina.

A. 6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-nicotinonitrilo. Este

10 compuesto se preparó mediante el método descrito en el Procedimiento General 5 en el ejemplo 27 utilizando 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ol (1.0 g, 6.32 milimoles), 60% de hidruro de sodio (379 mg, 9.48 milimoles), y 6-cloronicotinonitrilo (876 mg, 6.32 milimoles). La mezcla de reacción se particionó entre NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y CHCl₃ (60 mL). La capa

15 orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación mediante el método 1 produjo 776 mg (47%) de un sólido color café claro. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₂₀N₄O, 260.16; m/z encontrado, 261.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (dd, J= 2.3, 0.8, 1H), 7.77 (dd, J= 8.6, 2.3, 1H), 6.80 (dd, J= 8.6, 0.8, 1H), 4.41 (t, J= 6.6, 2H), 2.76-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H).

20

B. 6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-piridina-3-carbaldehído.

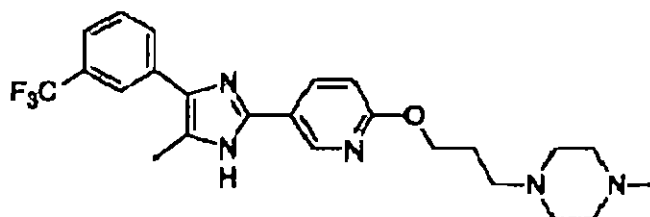
Este compuesto se preparó mediante el método descrito en el Procedimiento

General 6 en el ejemplo 27 utilizando 6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-nicotinonitrilo (486 mg, 1.86 milimoles) y DIBAL-H 1.0 M en hexanos (2.79 mg, 2.79 milimoles, 1.5 equivalentes). La purificación mediante el método 1 produjo 225 mg (46%) de un residuo incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{21}N_3O_2$, 263.16; m/z encontrado, 264.2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.94 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.3, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 6.82 (d, J = 8.6, 1H), 4.46 (t, J = 6.6, 2H), 2.64-2.33 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H).

10 C. 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina. La preparación mediante el método descrito en el procedimiento general 3 con cambios apropiados del sustituyente proveyó 13 mg (17%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}F_3N_5O$, 459.22; m/z encontrado, 460.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.86 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6, 1H), 7.84-7.74 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 7.8, 2H), 6.77 (d, J = 8.6, 1H), 4.34 (t, J = 6.6, 2H), 2.60-2.39 (m, 13H), 2.28 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H).

EJEMPLO 33

20

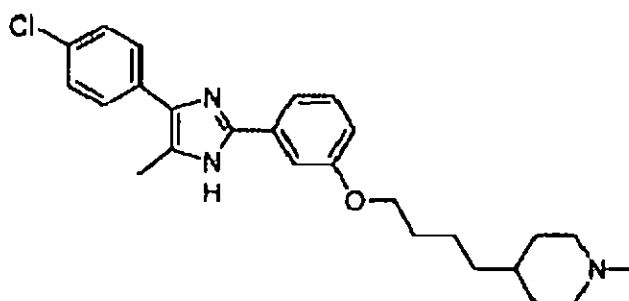


1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina.

Preparación mediante el método descrito en el procedimiento general 3 con cambios apropiados del sustituyente produjo 7 mg (9%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}F_3N_5O$, 459.22; m/z encontrado, 460.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.34 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6, 1H), 8.04-7.83 (br s, 2H), 7.66-7.52 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.6, 1H), 4.38 (t, J = 6.6, 2H), 2.57-2.37 (m, 13H), 2.30 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H).

10

EJEMPLO 34



15

4-(4-{3-[4-(4-Chloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-butil)-1-metil-piperidina.

A. 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzonitrilo. A una solución a 0°C de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (0.74 g, 4.37 milimoles), 3-hidroxi-benzonitrilo (0.52 g, 4.37 milimoles), y 3 milimoles/g de PPh_3 soportado por polímero (2.30 g, 8.73 milimoles) en THF (40 mL) se le añadió diisopropil azodicarboxilato (1.72 mL, 8.73 milimoles) gota a gota. Después de 6 horas la mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante el método 1 produjo

20

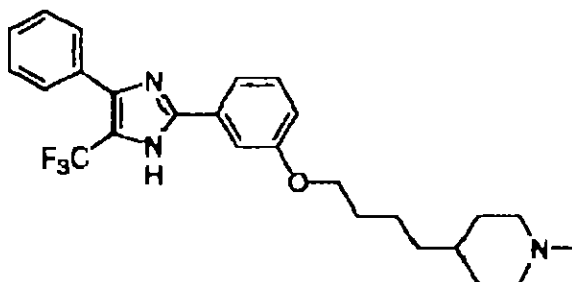
840 mg (71 %) de un aceite de color amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{24}N_2O$, 272.19; m/z encontrado, 273.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.33 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.34-1.17 (m, 5H).

B. 3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzaldehído. A una solución en agitación de 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-benzonitrilo (0.84 g, 3.09 milimoles) en tolueno (5 mL) a 0°C se le añadió DIBAL-H 1.5 M en tolueno (4.63 mL, 4.63 milimoles). Después de 3 horas, se añadieron metanol (9 mL) y H_2SO_4 1.0 M (10 mL) gota a gota. Después de agitar por 30 minutos, la solución se neutralizó con hidróxido de sodio 1.0 M (10 mL) seguido por la adición de tartrato de potasio sódico saturado acuoso (40 mL) y CH_2Cl_2 (100 mL). Después de agitar por 30 minutos la solución se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 50 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación mediante el método 1 produjo 0.56 g (66%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.97 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.02 (t, J= 6.6, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 5H).

C. 4-(4-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-butil)-1-metil-piperidina. La preparación utilizando el método descrito en el

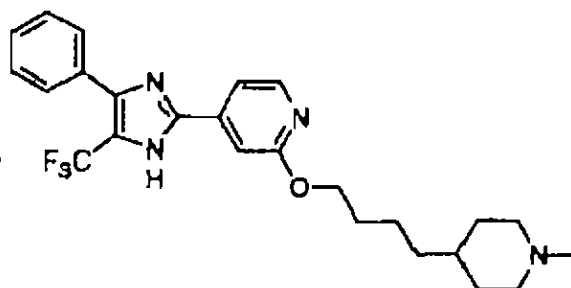
procedimiento general 3 produjo 49 mg (28%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{32}ClN_3O$, 437.22; m/z encontrado, 438.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.2 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 5H).

EJEMPLO 35



1-Metil-4-{4-[3-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-butil}-piperidina.

Este compuesto se preparó utilizando los métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 34 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{30}F_3N_3O$, 457.23; m/z encontrado 458.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.51-7.28 (m, 8H), 6.96-6.91 (m, 1H), 3.93 (t, $J=5.8$, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.46-1.11 (m, 7H).

EJEMPLO 36

5

2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina.

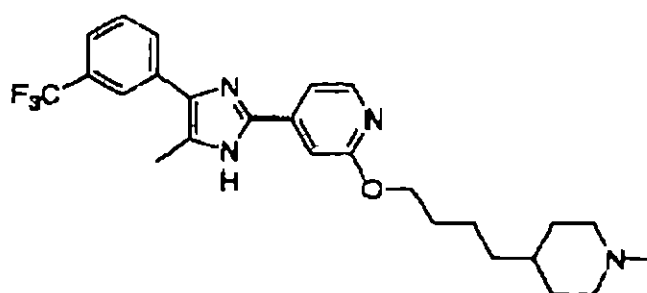
A. 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo. A una
 10 solución en agitación de 4-(1-metil-piperidin-4-il)-butan-1-ol (1.0 g, 5.85 milimoles) en DMF (12 mL) a 0°C se le añadió NaH (60%; 280 mg, 7.02 milimoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente por 1 hora, entonces se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 2-cloro-isonicotinonitrilo (810 mg,
 5.85 milimoles) en DMF (4 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura
 15 ambiente por 18 horas, y luego se diluyó con agua (5 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL). La mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y la purificación mediante el método 1 produjo 440 mg (28%) de un aceite de color amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₈H₂₃N₃O, 273.18; m/z encontrado, 274.4 [M+H]⁺.

20

B. 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina-4-carbaldehído. A una solución en agitación de 2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-isonicotinonitrilo (0.44 g, 1.61 milimoles) en tolueno (5 mL) a 0°C se le añadió

DIBAL-H 1.5 M en tolueno (2.41 mL, 2.41 milimoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadieron metanol (8 mL) y H₂SO₄ 1.0 M (5 mL) gota a gota. Después de 30 minutos, la mezcla se neutralizó con NaOH 1.0 M (10 mL) seguido por la adición de 5 tartrato de potasio sódico saturado acuoso (40 mL) y CH₂Cl₂ (100 mL). Después de 30 minutos la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. La purificación de la mezcla mediante el método 1 produjo 318 mg (64%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.0 (s, 1H), 8.34 (d, J= 5.3, 10 1H), 7.28 (d, J = 1.3, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 4.33 (t, J= 6.6, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.65 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.35-1.07 (m, 5H).

C. 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina. La preparación de conformidad el método descrito en el 15 procedimiento general 3 produjo 27.9 mg (36%) del compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₈F₃N₄O, 458.23; m/z encontrado, 459.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8.20 (d, J= 5.3, 0.5, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.3 (t, J= 6.4, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H), 20 1.39-1.14 (m, 5H).

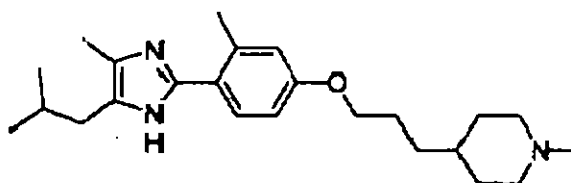
EJEMPLO 37

5

2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina.

Este compuesto se preparó utilizando los métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 36 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}F_3N_4O$, 472.24; m/z encontrado, 473.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.16 (d, $J=5.3$, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=5.5, 1.5$, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.29 (t, $J=6.3$, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.36-1.16 (m, 5H).

15

EJEMPLO 38

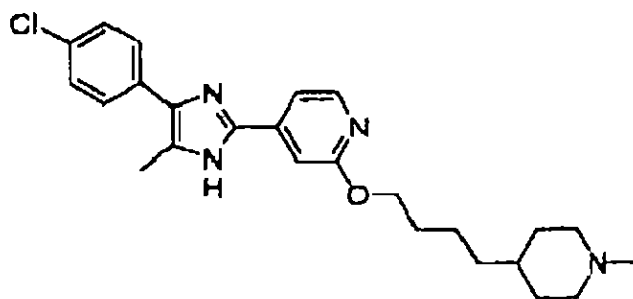
20

4-{3-[4-(5-Isobutil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-3-metil-fenoxi]-propil}-1-metil-piperidina.

Este compuesto se preparó utilizando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 14 con los cambios apropiados del

sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{37}N_3O$, 383.29; m/z encontrado, 384.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.29 (d, $J=8.3$, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 3.97 (t, $J=6.6$, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.40 (d, $J=7.3$, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.62 (m, 7H), 1.49-1.16 (m, 5H), 0.93 (d, $J=6.8$, 6H).

EJEMPLO 39

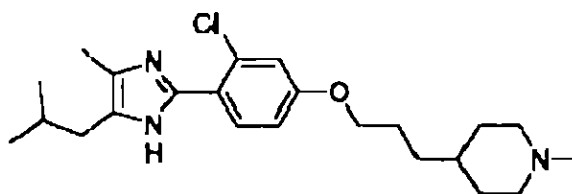


10

4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina.

Este compuesto se preparó utilizando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 36 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{31}ClN_4O$, 438.22; m/z encontrado, 439.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.18 (d, $J=5.6$, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.84-1.22 (m, 11H).

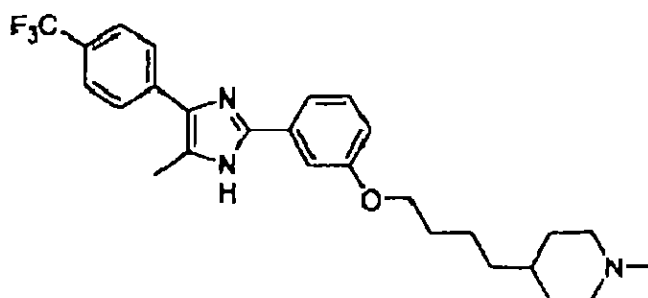
20

EJEMPLO 40

5 4-{3-[3-Chloro-4-(5-Isobutyl-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-
1-metil-piperidina.

Este compuesto se preparó utilizando los métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 14 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{34}ClN_3O$, 403.24; m/z encontrado, 404.5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.91-9.60 (brs, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 6H), 2.08-1.66 (m, 7H), 1.43-1.18 (m, 5H), 0.99-0.89 (m, 6H).

15

EJEMPLO 41

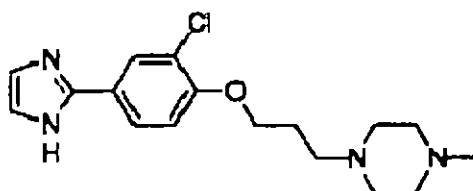
20

1-Metil-4-(4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]fenoxi}-butil)-piperidina.

Este compuesto se preparó utilizando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 36 con los cambios apropiados del sustituyente. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_3O$, 471.25; m/z encontrado 472.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.87 (s, 1H), 7.92-7.50 (m, 4H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.89 (dd, J= 8.1, 2.0, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 5H).

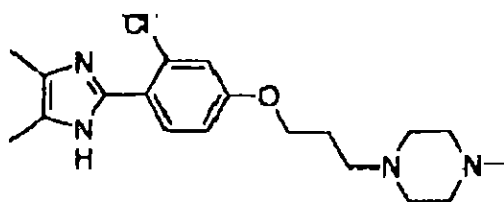
Los ejemplos 42-45 se prepararon utilizando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 1 con los cambios apropiados del sustituyente.

EJEMPLO 42



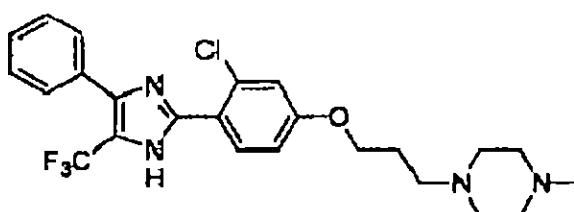
1-{3-[2-Chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)-fenox]-propil}-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{23}ClN_4O$, 334.16; m/z encontrado, 335.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.89 (d, J= 2.2, 1H), 7.74 (dd, J= 8.6, 2.2, 1H), 7.15 (d, J= 8.6, 1H), 7.09 (br s, 2H), 4.16 (t, J= 6.0, 2H), 2.75-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H).

EJEMPL 43

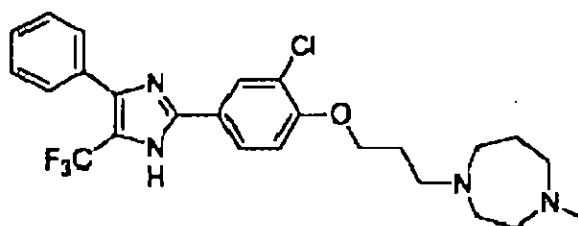
5 1-(3-[3-Cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{27}ClN_4O$, 362.19; m/z encontrado, 363.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.54 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.05 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.5, 2.5$, 1H), 4.07 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.75-2.35 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.00-1.98 (m, 2H).

EJEMPLO 44

15 1-3-[3-Cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}ClF_3N_4O$, 478.17; m/z encontrado, 479.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.61-7.57 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.7, 2.5$, 1H), 4.11 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.75-2.35 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H).

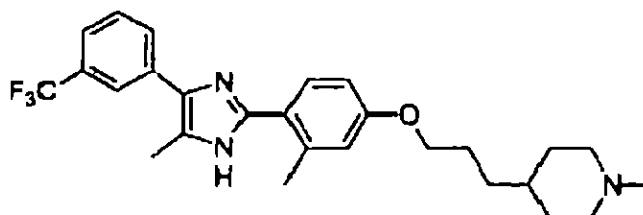
EJEMPLO 45

5

1-{3-[2-Chloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-[1,4]diazepan.

MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}ClF_3N_4O$, 492.19; m/z encontrado, 493.1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.91 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 2.2$, 1H), 7.47-7.33 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 8.7$, 1H), 4.05 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.71-2.60 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H).

Los ejemplos 46-47 se prepararon utilizando métodos similares a aquellos descritos en el ejemplo 14 con los cambios apropiados del sustituyente.

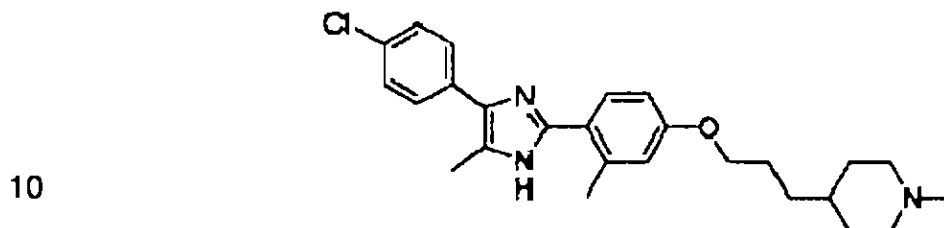
EJEMPLO 46

20

1-Metil-4-(3-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{32}F_3N_3O$, 471.25; m/z encontrado, 472.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.94-7.87 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.01 (t, $J=6.3$, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.40-1.21 (m, 3H).

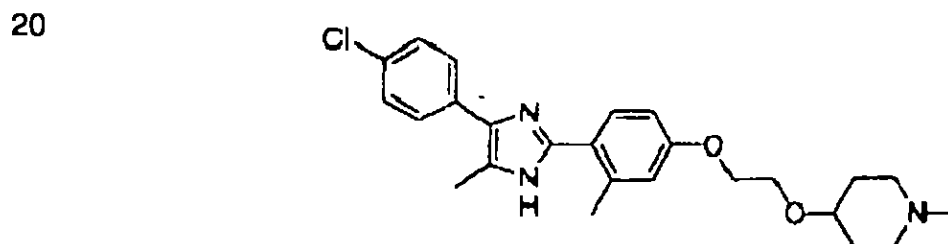
EJEMPLO 47



4-(3-{4-[4-(4-Chloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina.

MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{32}ClN_3O$, 437.22; m/z encontrado, 438.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 6.86 (d, $J=2.4$, 1H), 6.82 (dd, $J=8.5, 2.5$, 1H), 4.00 (t, $J=6.4$, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 3H).

EJEMPLO 48

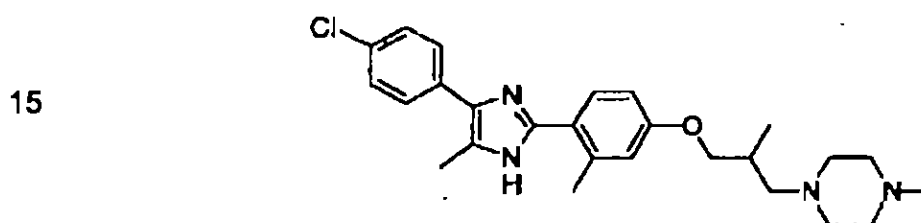


4-(2-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}etoxi)-1-metil-piperidina.

El compuesto del título se preparó utilizando métodos similares a aquellos descritos en el procedimiento general 3 utilizando 2-metil-4-[2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-etoxi]-benzaldehído. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$, 439.98; m/z encontrado, 440.3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.62-7.52 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.91-6.80 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.48 (brs, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 5H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H).

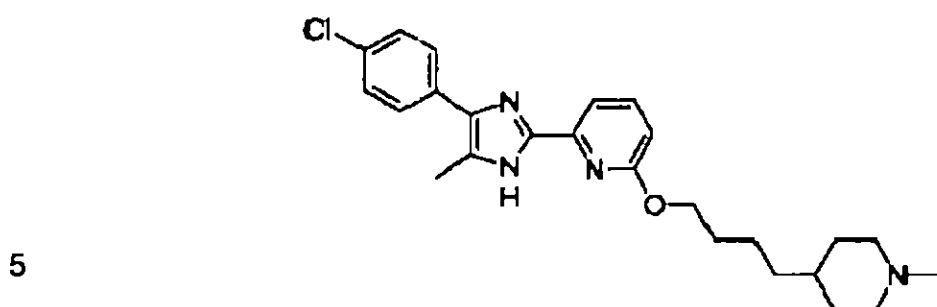
Los ejemplos 49-68 se prepararon utilizando métodos similares a aquellos descritos en los ejemplos 1-48.

EJEMPLO 49

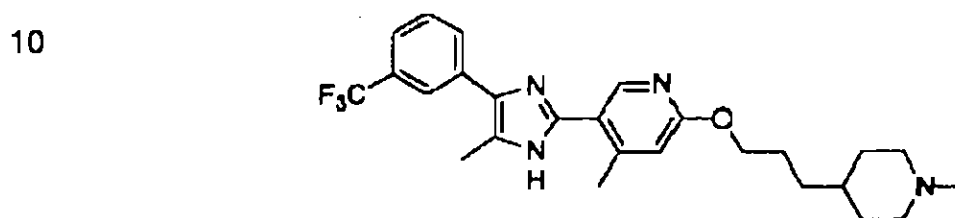


1-(3-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-2-metil-propil)-4-metil-piperazina.

20

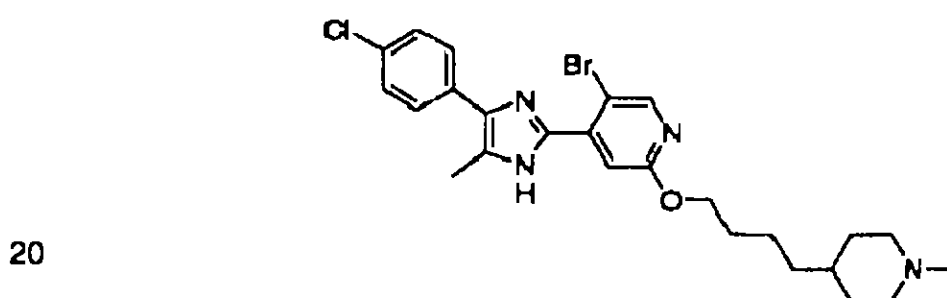
EJEMPLO 50

2-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina.

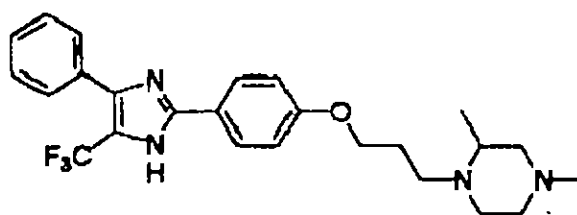
EJEMPLO 51

4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina.

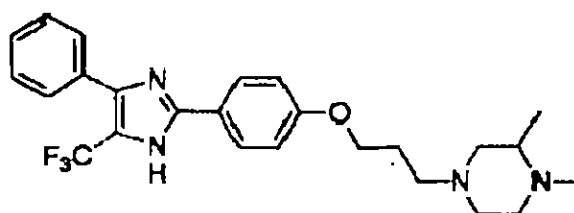
15

EJEMPLO 52

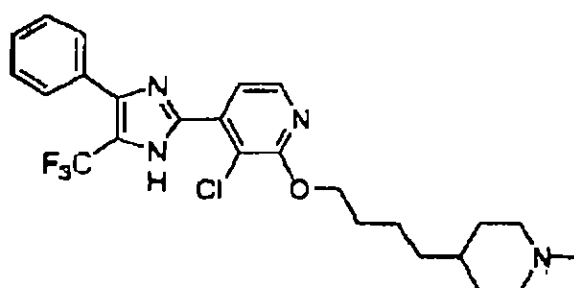
5-Bromo-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-butoxi]-piridina.

EJEMPL 53

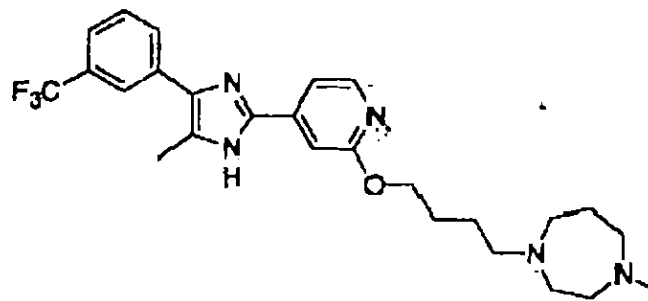
5 2,4-Dimetil-1-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]propil}-piperazina.

EJEMPLO 54

10 1,2-Dimetil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperazina.

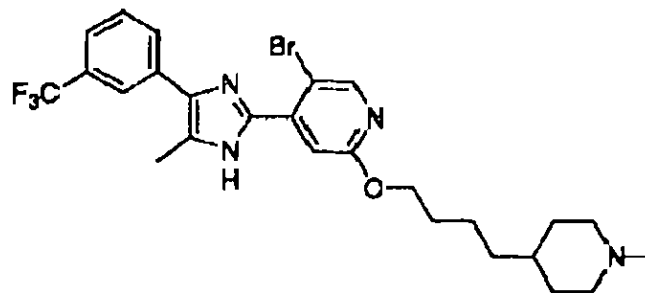
EJEMPLO 55

20 3-Cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina.

EJEMPLO 56

5

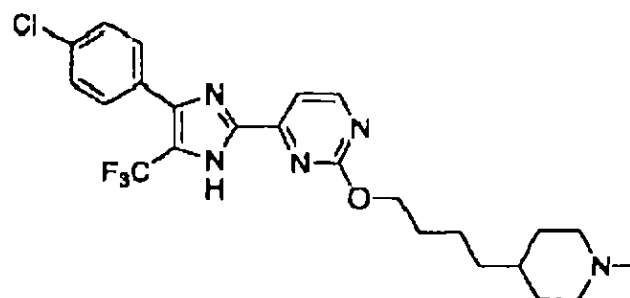
1-Metil-4-(4-{4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-iloxi}-butil)-[1,4]diazepan.

EJEMPLO 57

10

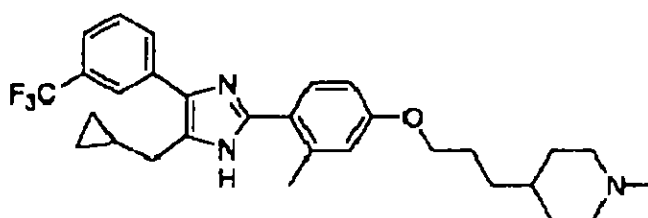
5'-Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina.

15

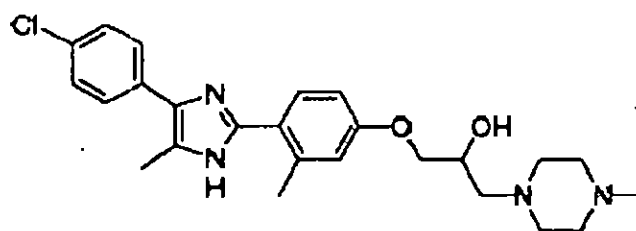
EJEMPLO 58

20

4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-pirmidina.

EJEMPLO 59

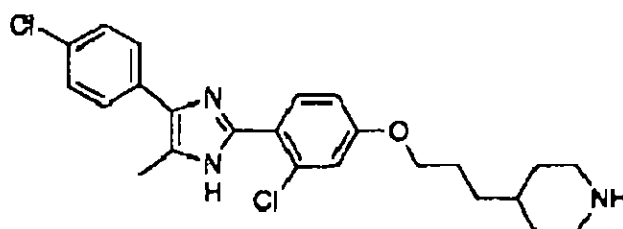
5 4-(3-{4-[5-Ciclopropilmetil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-
il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina.

EJEMPLO 60

10

1-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-3-
(4-metil-piperazin-1-il)-propan-2-ol.

15

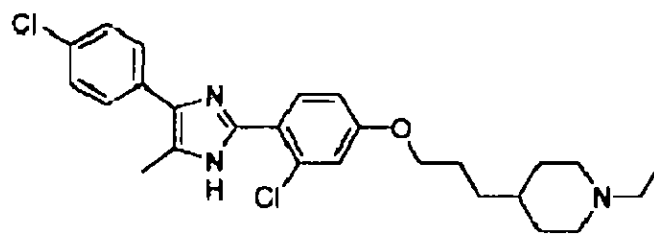
EJEMPLO 61

20

4-(3-{3-Chloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-
propil)-piperidina.

EJEMPLO 62

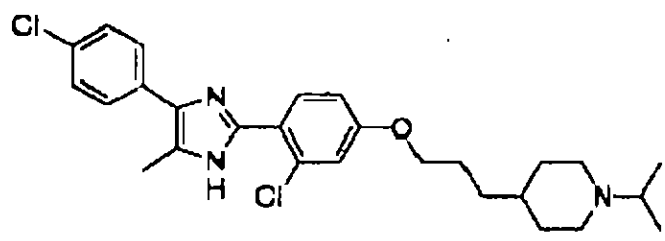
5



4-(3-(3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1 H-imidazol-2-il]-fenoxi)-
propil)-1-etil-piperidina.

EJEMPLO 63

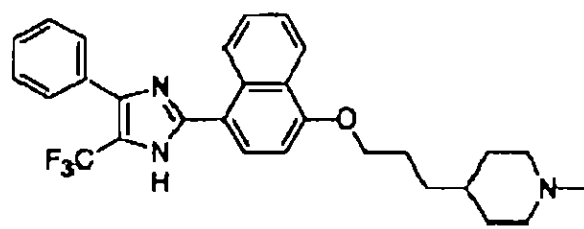
10



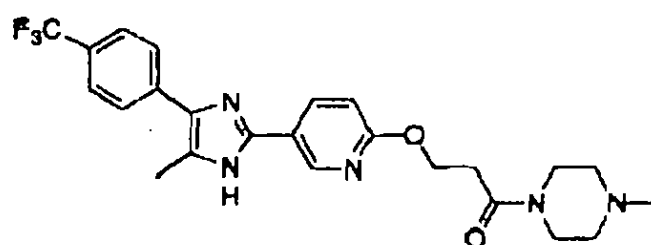
4-(3-(3-Cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1 H-imidazol-2-il]-
15 fenoxi]propil)-1-isopropil-piperidina.

EJEMPLO 64

20

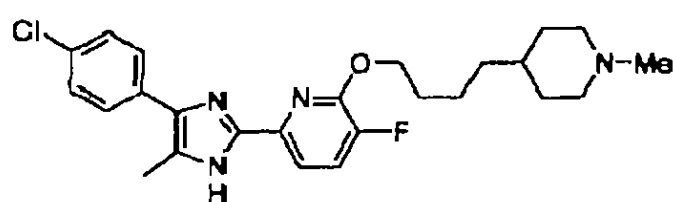


1-Metil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1 H-imidazol-2-il)-naftalen-
1-iloxi]-propil}-piperidina.

EJEMPLO 65

5

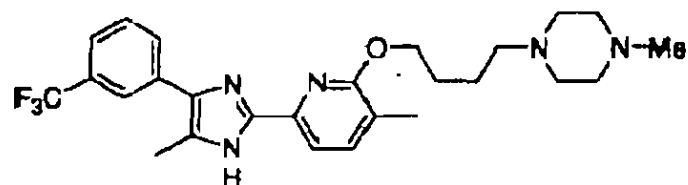
1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propan-1-ona.

EJEMPLO 66

10

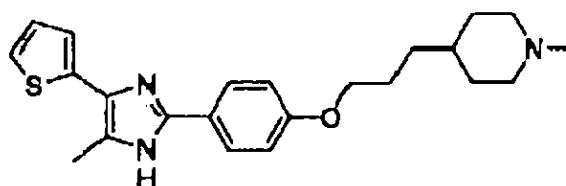
6-[4-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-butoxi]-piridina.

15

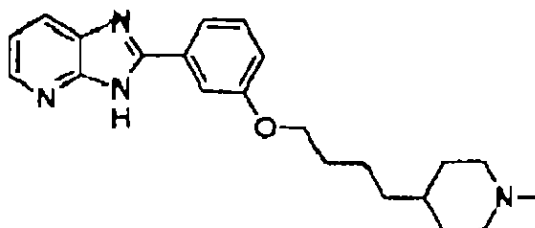
EJEMPLO 67

20

1-Metil-4-(4-{3-metil-6-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-piperazina.

EJEMPL 68

5 1-Metil-4-{3-[4-(5-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperidina

EJEMPLO 69

10

2-{3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

El compuesto del título se preparó utilizando métodos similares a
 15 aquellos descritos en el ejemplo 1. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O$, 364.48; m/z encontrado, 365.4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.30-8.22 (dd, $J = 4.9, 1.5, 1H$), 7.95-7.86 (dd, $J = 8.0, 1.4, 1H$), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.05-6.95 (dd, $J = 8.2, 2.4, 1H$), 4.07-3.93 (t, $J = 6.3, 2H$), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.18-2.12 (s, 3H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.79-1.56
 20 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.32-1.01 (m, 5H).

Ejemplos biológicos

Ensayo de unión sobre el receptor H₄ de histamina recombinante de humano

Las células SK-N-MC o las células COS7 se transfectaron transitoriamente con pH4R y se crecieron en platos para cultivo de tejidos de 150 cm². Las células se lavaron con solución salina, se rasparon con un raspador celular y se recolectaron mediante centrifugación (1000 rpm, 5 minutos). Las membranas celulares se prepararon mediante la homogeneización del concentrado celular en Tris-HCl 20 mM con un homogeneizador de tejidos poltron por 10 segundos a alta velocidad. El homogeneizado se centrifugó a 1000 rpm por 5 minutos a 4°C. Posteriormente el sobrenadante se recolectó y se centrifugó a 20,000 x g por 25 minutos a 4°C. El concentrado final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM. Las membranas celulares se incubaron con ³H-histamina (5-70 nM) en la presencia o ausencia de un exceso de histamina (10,000 nM). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente por 45 minutos. Las membranas se cosecharon mediante filtración rápida sobre filtros Whatman GF/C y se lavaron 4 veces con Tris HCl 50 mM enfriado con hielo. Posteriormente los filtros se secaron, se mezclan con solución para centelleo y se contaron para radioactividad. Las células SK-N-MC o COS7 que expresan el receptor H₄ de histamina de humano se utilizaron para medir la afinidad de unión de otros compuestos y su capacidad para desplazar la unión del ³H-ligando mediante la incubación de la reacción anteriormente descrita en la presencia de diversos compuestos a ser

evaluados. Para el ensayo de competencia se llevaron a cabo los estudios utilizando ³H-histamina, se calcularon los valores Ki, basándose en el valor K_D experimentalmente determinado de 5 nM y una concentración del ligando de 5 nM, de conformidad con Y. -C. Cheng y W. H. Prusoff (Biochem. Pharmacol.

5 1973, 22 (23): 3099-3108): $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$.

Resultados del ensayo de unión

CUADRO 1

10

EJ	Ki (nM)	EJ	Ki (nM)	EJ	Ki (nM)
1	14	18	45	34	33
2	39	19	22	35	57
3	244	20	39	36	54
4	44	21	37	37	174
5	24	22	29	38	230
6	29	23	155	39	230
7	21	24	69	40	93
8	60	25	100	41	250
9	11	26	300	42	1963
10	6	27	290	43	2510
11	70	28	72	44	20
12	65	29	42	45	79
13	32	30	64	46	16
14	32	31	186	47	33
15	38	32	230	48	620
16	165	33	63	69	1413
17	52				

15

20

Ensayo de quimiotaxis de la célula cebada

La acumulación de células cebadas en el epitelio mucosal es una característica bien conocida de la rinitis alérgica y del asma. Además, se sabe

que los números de células cebadas se incrementan en numerosas condiciones inflamatorias. Algunas de éstas se deben a la quimiotaxis de las células cebadas en los sitios de inflamación. Esta quimiotaxis a los agentes específicos se puede imitar in vitro. Los transwells (Costar, Cambridge, MA) de un tamaño de poro de 8 μm fueron revestidos con 100 μL de 100 ng/mL de fibronectina de humano (Sigma) por 2 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de la fibronectina, se añadieron 600 μL de RPMI con 5% de BSA, en la presencia de histamina 10 μM , a la cámara inferior. Para evaluar los diversos antagonistas del receptor de histamina (HR), se añadieron soluciones de los compuestos prueba a 10 μM y/o 1 μM en las cámaras superiores e inferiores. Las células cebadas (2×10^5 /pozo) se añadieron a la cámara superior. Las placas se incubaron por 3 horas a 37°C. Los transwells se removieron y se contaron las células en la cámara inferior por sesenta segundos utilizando un citómetro de flujo. Así se obtuvieron los datos de Inhibición del receptor de histamina (HR).

Distribución de la expresión de H_4 dependiendo del tipo celular

El ARN se preparó a partir de las diferentes células utilizando un equipo RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) de conformidad con las instrucciones del fabricante. El ARN total se extrajo a partir de células humanas purificadas utilizando el equipo RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) y se retrotranscribió hacia ADNc utilizando el tipo de reacción de RT (Invitrogen) de conformidad con las instrucciones del fabricante. El ARN del receptor de H_4 se detectó mediante

RT-PCR utilizando los iniciadores específicos al receptor de H_4 de humano 5'-ATGCCAGATACTAATAGCACA y 5'-CAGTCGGTCAGTATCTTCT. La banda de PCR amplificado para el receptor de H_4 es de 1170 pb.

5 Resultados

Los resultados de RT-PCR indican que el receptor de H_4 se expresa en las células cebadas, células dendríticas, basófilos, y eosinófilos. Estos resultados positivos son consistentes con la literatura publicada (por ejemplo Oda et al., Nguyen et al., y Morse et al. en la sección de antecedentes de la invención). La acumulación de las células cebadas y eosinófilos en tejidos afectados es una de las características principales de la rinitis alérgica y del asma. Puesto que la expresión del receptor de H_4 se encuentra en estos tipos celulares, la señalización del receptor de H_4 probablemente media la infiltración de células cebadas y eosinófilos en respuesta a la histamina. El siguiente cuadro reporta la distribución de la expresión de H_4 dependiendo del tipo celular mediante RT-PCR. A (+) indica la presencia de receptores de H_4 ; a (-) indica la ausencia de receptores de H_4 .

10

15

CUADRO 2

5	Especies	Tipo celular	H ₄
	Humano	Eosinófilos	+
		Células dendríticas Inmaduras	+
		Células dendríticas maduras	+
		Células cebadas	+
		Basófilos	+
		Monocitos CD14 ⁺	+
		Células T CD4 ⁺	+
		Células T CD8 ⁺	-
		Células B	-
10		Neutrófilos	-
	Ratón/(rata)	Eosinófilos	+
		Células cebadas peritoneales (rata)	+
		Células cebadas derivadas de médula ósea	+
		Células dendríticas inmaduras	+
		Células dendríticas maduras	+
		Macrófagos derivados de médula ósea	-
		Macrófagos peritoneales	-
		Células T CD4 ⁺	-
		Células T CD8 ⁺	-
15		Células B	-

15 La inhibición del cambio de forma del eosinófilo mediante
antagonistas del receptor de H₄ de histamina

La acumulación de eosinófilos en sitios de reacción alérgica es una característica bien conocida de la rinitis alérgica y del asma. Este ejemplo demuestra que los antagonistas del receptor de H₄ de histamina pueden
20 bloquear la respuesta del cambio de forma en eosinófilos de humano en respuesta a la histamina. El cambio de forma es una característica celular que precede a la quimiotaxis del eosinófilo.

Métodos

Los granulocitos de humano se aislaron a partir de la sangre de humano mediante un gradiente de Ficoll. Los eritrocitos se lisaron con regulador para lisis Qiagen 5-10X a temperatura ambiente por 5-7 minutos.

5 Los granulocitos se cosecharon y se lavaron una vez con regulador de pH FACS. Las células se resuspendieron a una densidad de 2×10^6 células/mL en regulador de pH para reacción. Para evaluar la inhibición mediante los antagonistas específicos al receptor de histamina, se incubaron 90 μ L de la suspensión celular ($\sim 2 \times 10^5$ células) con 10 μ M de una de las diversas

10 soluciones del compuesto prueba. Después de 30 minutos, se añadieron 11 μ L de una de las diversas concentraciones de histamina. Diez minutos después las células fueron transferidas a hielo y se fijaron con 250 μ L de regulador de pH para fijación enfriado con hielo (2% de formaldehído) por 1 minuto. En cambio de forma se cuantificó utilizando un ensayo de clasificación

15 por autofluorescencia de diseminación hacia delante (GAFS) (S. A. Bryan et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002,165 (12): 1602-1609).

Resultados

La histamina media el cambio de forma del eosinófilo a través del

20 receptor de H_4

El cambio en la forma de los eosinófilos se debe a cambios en el citoesqueleto que precede a la quimiotaxis y por lo tanto es una medición de la quimiotaxis. Los datos en el cuadro a continuación muestran que la

histamina induce un cambio de forma en los eosinófilos dependiente de la dosis. Los antagonistas del receptor de histamina (HR) se utilizaron para clasificar cuál receptor de histamina es responsable para el cambio de forma. Los antagonistas específicos para el receptor H₁ de la histamina (difenhidramina) o el receptor H₂ (ranatidina) no alteran el cambio de forma inducido por la histamina. No obstante, un antagonista dual H₃/H₄ (tioperamida) y un antagonista del receptor específico de H₄ de la histamina ((5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, K_i = 5 nM) inhibió el cambio de forma del eosinófilo inducido por histamina con una IC₅₀ de 1.5 y 0.27 μM, respectivamente.

CUADRO 3

Histamina (μM):	Cambio en número de veces				
	10	1	0.1	0.01	0
Sin antagonista HR	1.34	1.31	1.21	1.01	1.00
Antagonista H ₄ 10 μM	1.09	1.05	1.05	1.01	1.00
Tioperamida 10 μM	1.08	1.05	1.01	1.04	1.00
Difenhidramina 10 μM	1.63	1.50	1.18	1.03	1.00
Ranatidina 10 μM	1.64	1.49	1.21	1.04	1.00

La inhibición de la quimiotaxis del eosinófilo por antagonistas del receptor de H₄ de histamina

La acumulación de eosinófilos en sitios de reacción alérgica es una característica bien conocida de la rinitis alérgica y del asma. Los eosinófilos se purificaron a partir de sangre de humano con métodos estándares. Los ensayos de quimiotaxis se llevaron a cabo utilizando transwells (Costar, Cambridge, MA) de un tamaño de poro de 5 μ m revestidos con 100 μ L de fibronectina de humano 100 ng/mL (Sigma) por 2 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción de la fibronectina, se añadieron 600 μ L de RPMI con 5% de BSA en la presencia de histamina (con un intervalo de 1.25-20 μ M) a la cámara inferior. Para evaluar los diversos antagonistas del receptor de histamina se añadieron 10 μ M de los compuestos prueba a las cámaras superiores e inferiores. Los eosinófilos se añadieron a la cámara superior mientras que la histamina o factores quimiotácticos se colocaron en la cámara inferior. Las placas se incubaron por 3 horas a 37°C. Los Transwells se removieron y los números de células en la cámara inferior se contaron por 60 segundos utilizando un citómetro de flujo, o fueron cuantificados mediante la utilización de tinción de Giemsa.

Inhibición de la quimiotaxis de células cebadas mediante antagonistas del receptor de H_4 en un modelo animal de asma y de rinitis alérgica

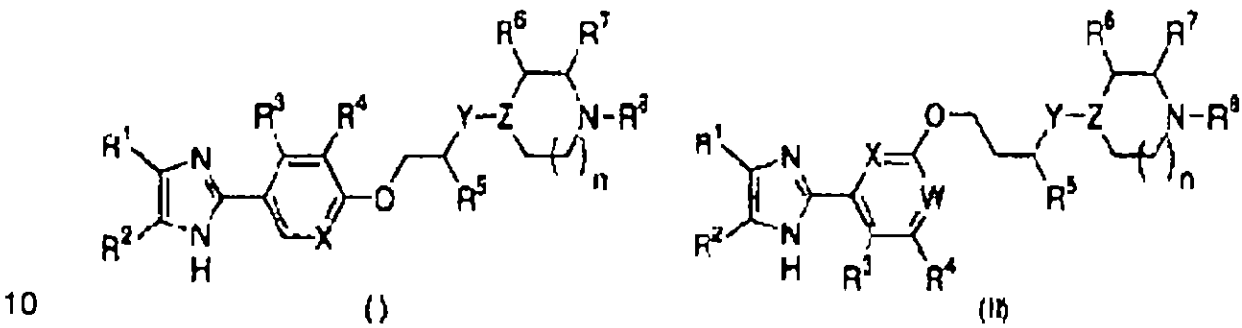
Se utilizó un modelo animal para evaluar la observación de que
5 las células cebadas se acumulan en respuesta a la inflamación alérgica y que
esta acumulación se puede bloquear mediante antagonistas del receptor de
 H_4 . Los compuestos de la presente invención fueron evaluados en este
modelo para demostrar sus usos como tratamientos para la rinitis alérgica o
para el asma. Los ratones fueron sensibilizados mediante inyección
10 intraperitoneal de ovalbúmina/Alumbre (10 μ g en 0.2 ml de $Al(OH)_3$, 2%) al día
0 y al día 14. Desde el día 21 hasta el día 23 los ratones fueron probados
mediante PBS u ovalbúmina, y se sacrificaron 24 horas después de la última
prueba al día 24. Se removió una sección de la tráquea y se fijó en formalina.
Se llevaron a cabo el embebido en parafina y la obtención de secciones
15 longitudinales de tráqueas seguido por tinción de las células cebadas con azul
toluidina. Alternativamente, las tráqueas se congelaron en OCT para la
obtención de secciones congeladas, y se identificaron las células cebadas
mediante la tinción con IgE. Las células cebadas fueron cuantificadas como
sub-mucosales o sub-epiteliales dependiendo de su ubicación en cada
20 sección de la tráquea. La exposición al alérgeno debe incrementar el número
de células cebadas sub-epiteliales, y este efecto se bloquea mediante
antagonistas del receptor de H_4 .

Las características y ventajas de la invención son evidentes a un experto en la técnica. Basándose en esta descripción, incluyendo el resumen de la invención, descripción detallada de la invención, antecedentes de la invención, los ejemplos, y reivindicaciones, un experto en la técnica será
5 capaz de realizar modificaciones y adaptaciones a diversas condiciones y usos. Las publicaciones descritas en la presente invención se incorporan como referencias en su totalidad. Estas otras modalidades también se encuentran dentro del alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

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



en donde W es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR⁹; X es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR⁹; Y es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, O, NR¹⁰, o CR¹⁰R¹¹; Z es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, N o CR¹²; n es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, 0, 1, ó 2; cada uno de R¹⁻² es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -CF₃, -alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₆, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o, R¹ y R² tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura cíclica Cyc1 seleccionada a partir de carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 heteroátomo, en donde dicha estructura cíclica Cyc1 está,

20

independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxí, amino, y -alcoxi de C₁₋₃; cada uno de R³⁻⁴ y R⁹ es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C₁₋₆, halo, -CF₃,
5 -OCF₃, -OR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -SO₂R^c, alcoxi de C₁₋₄, clano, nitro, -C(O)NR^aR^b, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo de C₁₋₆, -S(O)alquilo de C₁₋₄, o -SO₂alquilo de C₁₋₄; o, R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman una estructura cíclica Cyc2 seleccionada a partir de arillo, carbociclo de 5 ó 6 miembros, y heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, en
10 donde dicha estructura cíclica Cyc2 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxí, amino, y -alcoxi de C₁₋₃; en donde cada uno de R^a, R^b y R^c es, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, seleccionada a partir de H, alquilo de C₁₋₄,
15 cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, (cicloalquilo de C₃₋₆)alquilo de C₁₋₂, bencilo y fenetilo, o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetCyc1, en donde dicho anillo HetCyc1 tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, S, >NH y >Nalquilo de C₁₋₆, y en donde cualquier porción fenilo, fenetilo, bencilo,
20 alquilo o cicloalquilo en cualquiera de R¹⁻⁴, R^a, R^b, R^c, y dicho anillo HetCyc1 está opcionalmente, e independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de C₁₋₃, halo, hidroxí, amino, y alcoxi de C₁₋₃; R⁵ es,

independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C_{1-6} , -alcoxi de C_{1-4} , o hidroxil; cada uno de R^6 y R^7 es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C_{1-6} , o R^6 y R^7 tomados juntos forman una estructura cíclica de 5-6 miembros Cyc3, en donde dicha estructura cíclica Cyc3 es un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos, y en donde dicha estructura cíclica Cyc3 está, independientemente de otras asignaciones de sustituyente, sustituida con 0, 1, ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de -alquilo de C_{1-3} , halo, hidroxil, amino, y -alcoxi de C_{1-3} ; R^8 es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C_{1-4} ; cada uno de R^{10} y R^{11} es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H o -alquilo de C_{1-4} ; o, cuando Y es $CR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tomados junto con el miembro de carbono al cual están unidos forman una estructura cíclica opcionalmente sustituida Cyc4, en donde dicha estructura cíclica Cyc4 es un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo no aromático de 3 a 6 miembros con 0 ó 1 heteroátomos adicionales, o $CR^{10}R^{11}$ es $C=O$; R^{12} es, independientemente de otros miembros y asignaciones de sustituyente, -H, -alquilo de C_{1-4} , hidroxil, o -alcoxi de C_{1-4} ; un enantiómero, diaestereómero, racemato de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster de los mismos; con las siguientes condiciones: cuando Y es O o NR^{10} , entonces Z es CR^{12} y R^5 no es hidroxil o -alcoxi de C^{1-4} ; cuando Z es N, Y es

$CR^{10}R^{11}$; cuando R^1 y R^2 son ambos -H, Y es CH_2 , y R^8 es metilo, entonces R^5 no es hidroxil.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es $CR^{10}R^{11}$.

5 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es CH_2 .

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es N o CH.

10 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $n = 1$ ó 2.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $n = 1$.

15 7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque uno o ambos de R^1 y R^2 son un anillo fenilo mono- o di-sustituido.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque solamente de uno R^1 o R^2 es un anillo fenilo mono-sustituido.

20 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es -H, -F, -Cl, metilo, o etilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es -F, -Cl, o metilo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^3 es -Cl o metilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es -H, -F, -Cl, o metilo.

5 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^5 es -H, metilo, o hidroxilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^5 es -H.

10 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^6 y R^7 son, independientemente, seleccionados a partir del grupo que consiste de a) -H, b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, y c) trifluorometilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^6 y R^7 son, independientemente, -H o metilo.

15 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^8 es -H, metilo, o etilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^8 es metilo.

20 19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^9 es -H, -F, -Cl, o metilo.

20.- Un compuesto seleccionado a partir de: 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi}-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-[3-cloro-4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-

- [4,5-Bis-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{3-cloro-4-(4,5-di-p-tolil)-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fluoro-fenoxi]-propil)-4-metil-piperazina; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepan; 1-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepan; 1-(3-[2-cloro-4-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-4-metil-[1,4]diazepan; 2-{3-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol; 2-{2-cloro-4-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propoxi]-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol; 1-Metil-4-{3-[3-metil-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-piperidina; 4-{3-[3-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{4-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{4-[4,5-Bis-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{4-[4,5-Bis-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-cloro-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-

- cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 2-{2-cloro-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol; 4-{3-[3-cloro-4-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-{3-[3-cloro-4-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 1-Metil-4-(2-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-etoxi)-piperidina; 5-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina; 5-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 2-[3-(1-Metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina; 1-Metil-4-(3-{5-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propil)-piperazina; 4-(4-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-butil)-1-metil-piperidina; 1-Metil-4-{4-[3-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-butil}-piperidina; 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 4-{3-[4-(5-Isobutil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-metil-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 4-{3-[3-cloro-4-(5-isobutil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil)-1-metil-piperidina; 1-Metil-4-(4-{3-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi]-butil)-

- piperidina; 1-{3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
 1-{3-[3-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-piperazina;
 1-3-[3-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-4-metil-
 piperazina; 1-{3-[2-cloro-4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-
 5 propil}-4-metil-[1,4]diazepan; 1-Metil-4-(3-{3-metil-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-
 fenil)-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina; 4-(3-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-
 metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina; 4-(2-{4-[4-(4-
 cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-etoxi)-1-metil-piperidina; 1-
 (3-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-2-metil-propil)-4-
 10 metil-piperazina; 2-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-6-[4-(1-metil-
 piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxi]-5-[5-
 metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridina; 5-Bromo-4-[4-(4-cloro-
 fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 2,4-
 Dimetil-1-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-
 15 piperazina; 1,2-Dimetil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-
 propil}-piperazina; 3-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-(4-fenil-5-
 trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridina; 1-Metil-4-(4-{4-[5-metil-4-(3-
 trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-butil)-[1,4]diazepan; 5-
 Bromo-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-4-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-
 20 imidazol-2-il]-piridina; 4-[4-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-2-[4-
 (1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-pirimidina; 4-(3-{4-[5-ciclopropilmetil-4-(3-
 trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-1-metil-piperidina; 1-
 {4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-metil-fenoxi}-3-(4-metil-

piperazin-1-il)-propan-2-ol; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-etil-piperidina; 4-(3-{3-cloro-4-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-fenoxi}-propil)-1-isopropil-piperidina; 1-Metil-4-{3-[4-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-naftalen-1-iloxi]-propil}-piperidina; 1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-{5-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi}-propan-1-ona; 6-[4-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-butoxi]-piridina; 1-Metil-4-(4-{3-metil-6-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-iloxi]-butil}-piperazina; 1-Metil-4-{3-[4-(5-metil-4-tiofen-2-il-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-propil}-piperidina; y 2-{3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-butoxi]-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

21.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

22.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 2.

23.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que

comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 3.

24.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o
5 prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 4.

25.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o
10 prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 5.

26.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o
15 prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 6.

27.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o
20 prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 7.

28.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 8.

29.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 9.

30.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 10.

31.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 11.

32.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador

del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 12.

33.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H₄ en un sujeto, que
5 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 13.

34.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H₄ en un sujeto, que
10 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 14.

35.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H₄ en un sujeto, que
15 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 15.

36.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H₄ en un sujeto, que
20 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 16.

37.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 17.

38.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 18.

39.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 19.

40.- Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H_4 en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H_4 seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 20.

41.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente

efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

42.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 2.

43.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 3.

44.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 4.

45.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 5.

46.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 6.

47.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 7.

5 48.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 8.

10 49.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 9.

15 50.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 10.

20 51.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 11.

52.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente

efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 12.

53.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 13.

54.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 14.

55.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 15.

56.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 16.

57.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 17.

58.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 18.

5 59.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 19.

60.- Una composición farmacéutica para inhibir el reclutamiento
10 de leucocitos en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 20.

61.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
15 inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

62.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la
20 reivindicación 2.

63.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-

inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 3.

64.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 4.

65.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 5.

66.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 6.

67.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 7.

68.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 8.

69.- Una composición anti-Inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 9.

5 70.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-Inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 10.

10 71.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 11.

15 72.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 12.

20 73.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 13.

74.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-

inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 14.

75.- Una composición anti-Inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
5 inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 15.

76.- Una composición anti-Inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
10 inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 16.

77.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 17.

15 78.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 18.

20 79.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-
inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 19.

80.- Una composición anti-inflamatoria, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 20.

5 81.- Un método para el tratamiento o prevención de la inflamación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto en conexión con una respuesta inflamatoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto anti-inflamatorio seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la
10 reivindicación 1.

 82.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos
15 linfáticos, piel hormigante, y trastornos de inmunodeficiencia.

 83.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a la quimioterapia.

 84.- El método de conformidad con la reivindicación 81,
20 caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos uno de una respuesta a un estímulo físico y una respuesta a un estímulo químico.

85.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a la infección.

5 86.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una invasión por un cuerpo que es extraño a dicho sujeto.

87.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a un estímulo inmunológico.

10 88.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y enfermedad de intestino inflamatorio.

15 89.- El método de conformidad con la reivindicación 88 caracterizado además porque dicha enfermedad de Intestino inflamatorio es al menos una de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

20 90.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de psoriasis, rinitis alérgica, escleroderma, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes melitus mediada por el sistema inmune, y lupus.

91.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: miastenia grave, neuropatía autoinmune.

5 92.- El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado además porque dicha neuropatía autoinmune es neuropatía de Guillain Barre.

93.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolípido, y vasculitis.

94.- El método de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado además porque dicha vasculitis es granulomatosis de Wegener.

95.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos una de las condiciones: enfermedad de Behçet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgaris, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal, polimiositis, dermatomiositis, 20 espondiloartropatía.

96.- El método de conformidad con la reivindicación 95, caracterizado además porque dicha espondiloartropatía es espondilitis anquilosante.

97.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es una respuesta a al menos el síndrome de Sjogren.

5 98.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque dicha respuesta inflamatoria es al menos una de inflamación aguda; inflamación alérgica; e inflamación crónica.

99.- Un método para el tratamiento o prevención de una condición mediada por el receptor H₄ en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de al menos un modulador del receptor H₄ seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

100.- Un método para modular un receptor H₄, que comprende exponer un receptor H₄ a al menos un modulador seleccionado a partir de los
15 compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

101.- El método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque dicho modulador es un antagonista del receptor H₄.

102.- El método de conformidad con la reivindicación 100,
20 caracterizado además porque dicho modulador es un agonista parcial del receptor H₄.

103.- Un método para inhibir el reclutamiento de leucocitos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica

que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor del reclutamiento de leucocitos seleccionado a partir de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092066 A3

(51) International Patent Classification: A01N 43/62

(21) International Application Number:
PCT/US2005/009715

(22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/556,356 25 March 2004 (25.03.2004) US(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Boorte (BE).AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUZARD, Daniel,
J. [US/US]; 14494 Janel Way, San Diego, CA 92129 (US).
EDWARDS, James, P. [US/US]; 8723 Hesby Court, San
Diego, CA 92129 (US). KINDRACHUK, David, E.
[CA/US]; 1317 Evergreen Drive, Cardiff by the Sea, CA
92007 (US). VENABLE, Jennifer, D. [US/US]; 860 Del
Mar Downs, Solana Beach, CA 92075 (US).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(74) Agent: JESUS JUANOS I Timoneda; Patent Law Dept.,
Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New
Brunswick, NJ 08933 (US).(88) Date of publication of the international search report:
12 January 2006(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,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: IMIDAZOLE COMPOUNDS

(57) Abstract: Imidazole compounds, compositions, and methods of using them in leukocyte recruitment inhibition, in modulating
H₄ receptor expression, and in treating conditions such as inflammation, H₄ receptor-mediated conditions, and related conditions.

WO 2005/092066 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/09715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A01N 43/62 US CL : 514/218 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/218 548/100 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Nathan, C. Points of control in inflammation, Nature vol. 420, 19/26 Dec. 2002, page 846-51.	1-103
A	Lee et al., N-H Insertion Reactions of Primary Ureas: The synthesis of highly substituted imidazolones and imidazoles from carbocarbonyls, JOC Article, J. Org. Chem. 2004, vol 69, pages 8829-8835.	1-103
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family entries.		
* 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 application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 August 2005 (20.08.2005)		Date of mailing of the international search report 01 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Paul Ward Telephone No. 571-272-1600 <i>Janice Ford for</i>

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092066 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/009715
- (22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/556,356 25 March 2004 (25.03.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BUZARD, Daniel,
J. [US/US]; 14494 Janal Way, San Diego, CA 92129 (US);
EDWARDS, James, P. [US/US]; 8723 Heaby Court,
San Diego, CA 92129 (US); KINDRACHUK, David, E.
[CA/US]; 1317 Evergreen Drive, Cardiff by the Sea, CA
92007 (US); VENABLE, Jennifer, D. [US/US]; 860 Del
Mar Downs, Solana Beach, CA 92075 (US).
- (74) Agent: JESUS JUANOS I Timoneda; Patent Law Dept.,
Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New
Brunswick, NJ 08933 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMIDAZOLE COMPOUNDS

(57) Abstract: Imidazole compounds, compositions, and methods of using them in leukocyte recruitment inhibition, in modulating H₄ receptor expression, and in treating conditions such as inflammation, H₄ receptor-mediated conditions, and related conditions.

WO 2005/092066 A2



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
PO Box 108
Alexandria, Virginia 22313-108
www.uspto.gov

APPL. NO.	FILING OR 371 DATE	ART. UNIT	PL. FEE RECT	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/556,356	03/25/2004		100	PRD 2198			

CONFIRMATION NO. 6893

FILING RECEIPT



OC00000001 2785542

00002777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

Date Mailed: 05/25/2004

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-8195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Daniel J. Buzard, San Diego, CA;
James P. Edwards, San Diego, CA;
David E. Kindrachuk, Cardiff by the Sea, CA;
Jennifer D. Venable, Del Mar, CA;

RECEIVED

MAY 27 2004

I&J PAT. DKT. SECTION

If Required, Foreign Filing License Granted: 05/24/2004

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

imidazole compounds

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (I)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 8 months from the filing date of the application. If 8 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

USPTO TO PROVIDE ELECTRONIC ACCESS TO CITED U.S. PATENT REFERENCES WITH OFFICE ACTIONS AND CEASE SUPPLYING PAPER COPIES

151

In support of its 21st Century Strategic Plan goal of increased patent e-Government, beginning in June 2004, the United States Patent and Trademark Office (Office or USPTO) will begin the phase-in of its E-Patent Reference program and hence will: (1) provide downloading capability of the U.S. patents and U.S. patent application publications cited in Office actions via the E-Patent Reference feature of the Office's Patent Application Information Retrieval (PAIR) system; and (2) cease mailing paper copies of U.S. patents and U.S. patent application publications with Office actions (in applications and during reexamination proceedings) except for citations made during the international stage of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). In order to use the new E-Patent Reference feature applicants must: (1) obtain a digital certificate and software from the Office; (2) obtain a customer number from the Office; and (3) properly associate patent applications with the customer number. Alternatively, copies of all U.S. patents and patent application publications can be accessed without a digital certificate from the USPTO web site, from the USPTO Office of Public Records, and from commercial sources. The Office will continue the practice of supplying paper copies of foreign patent documents and non-patent literature with Office actions. Paper copies of cited references will continue to be provided by the USPTO for international applications during the international stage.

Schedule

June 2004	TCs 1600, 1700, 2800 and 2900
July 2004	TCs 3600 and 3700
August 2004	TCs 2100 and 2600

All U.S. patents and U.S. patent application publications are available on the USPTO web site. However, a simple system for downloading the cited U.S. patents and patent application publications has been established for applicants, called the E-Patent Reference system. As E-Patent Reference and Private PAIR require participating applicants to have a customer number, retrieval software and a digital certificate, all applicants are strongly encouraged to contact the Patent Electronic Business Center to acquire these items. To be ready to use this system by June 1, 2004, contact the Patent EBC as soon as possible by phone at 866-217-9197 (toll-free), 703-305-3028 or 703-308-6845 or electronically via the Internet at ebc@uspto.gov.

Other Options

The E-Patent Reference function requires the applicant to use the secure Private PAIR system, which establishes confidential communications with the applicant. Applicants using this facility must receive a digital certificate, as described above. Other options for obtaining patents which do not require the digital certificate include the USPTO's free Patents on the Web program (<http://www.uspto.gov/patft/index.html>). The USPTO's Office of Public Records also supplies copies of patents for a fee (<http://ebiz1.uspto.gov/ocrms25p/index.html>). Commercial sources also provide U.S. patents and patent application publications.

For complete instructions see the Official Gazette Notice, USPTO TO PROVIDE ELECTRONIC ACCESS TO CITED U.S. PATENT REFERENCES WITH OFFICE ACTIONS AND CEASE SUPPLYING PAPER COPIES, on the USPTO web site.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación Internacional: A01N 43/82			
(71) Solicitante (es)			
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			
(72) Inventor(es)			
BUZARD, Daniel, J. // EDWARDS, James, P. //			
KINDRACHUK, David, E. // VENABLE, Jennifer, D.			
(74) Agente:			
JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Estadinense		(31) No. Prioridad	
		80/558,358	
		(32) Fecha	
		25/03/04	
		(33) País	
		US	
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación Internacional:	
(88) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 08/10/05	
Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/05		No. Publicación: WO 2005/092068 A3	
No. de solicitud PCT/US2005/009715			
(54) Título:			
COMPUESTOS DE IMIDAZOL			
(57) Resumen:			
Compuestos de imidazol, composiciones, y métodos de uso de los mismos en la inhibición del reclutamiento de leucocitos, en la modulación de la expresión del receptor H4, y en el tratamiento de condiciones tales como la inflamación, condiciones mediadas por el receptor H4, y condiciones relacionadas.			



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/62

(71) Solicitante (es)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor (es)

BUZARD, Daniel, J.

//

EDWARDS, James, P.

//

KINDRACHUK, David, E.

//

VENABLE, Jennifer, D.

(74) Agente:

JIMENA ESCOBAR URIBE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32)

Fecha

(33)

País

Estadunense

80/556,356

25/03/04

US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: WO 2005/092068 A3 de 06/10/05

No. de solicitud PCT/US2005/008715 de 24/03/05

(54) Título:

COMPUESTOS DE IMIDAZOL

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

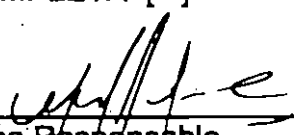
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 28 SET. 2008

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia