



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-77964

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (IH) TRIONAS NOVEDOSAS PARA
EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR VANILLOIDE 1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 25/02; A61K 31/4188

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ,D.C. 28 JUL 2008

Signature

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077964- -00000-0000

Fecha: 2008-07-28 16:41:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: LEUNG, Carmen; TOMASZEWSKI, Miroslaw y WOO, Simon.

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000107

Fecha: 06/02/07

Publicación Internacional No. WO 2007/091947 A3

Fecha: 16/08/07

⑥

Título (54)

"ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (IH) TRIONAS NOVEDOSAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR VANILLOIDE 1"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61P 25/02; A61K 31/4188

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07/02/06

(31) Número de Solicitud

60/771,119

⑨

Comprobante de Pago No. 08-57,501

Fecha: 18 de Julio de 2008

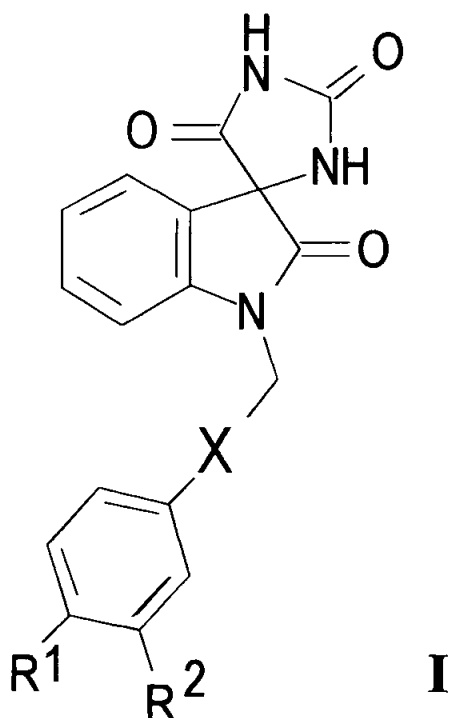
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo a las reivindicaciones presentadas en fase internacional (Artículo 34 PCT).

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *[Handwritten Signature]*

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57.501
FECHA : JULIO 18 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859832	18/07/2008	6,734,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

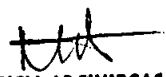
Certificación Notarial

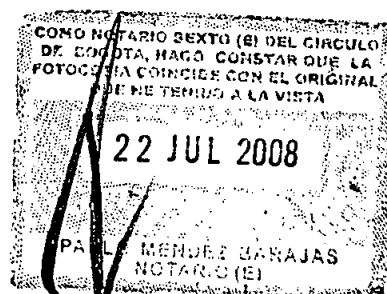
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

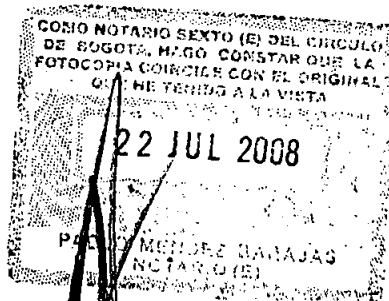
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



LAZARUS
12 06
NOTARIAS
NOTARIAL

750168
Pablo Arenas

COMO NOTARIO SEXTO (E) O
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 JUL 2008
PABLO MONTECARRAS
NOTARIO (E)

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

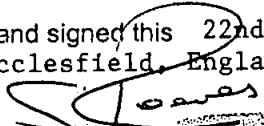
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

22 JUL 2008

PABLO MENDEZ LARAJAS
NOTARIO (E)

46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

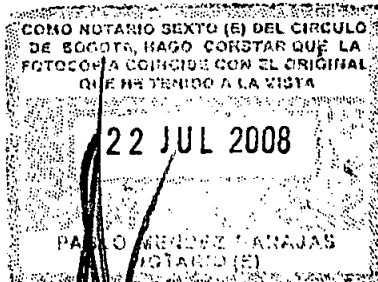
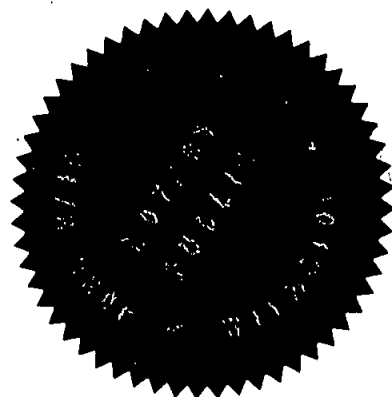
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsueh
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

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

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

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**

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

8. Number/sous No **G479981**

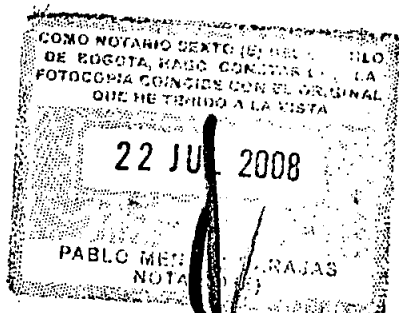
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

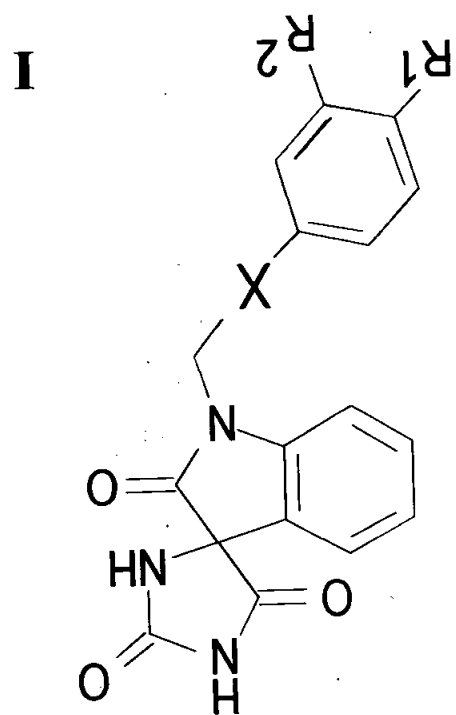
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000107

ARTE FINAL (1)

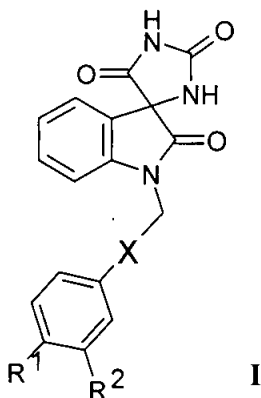


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	A61P 25/02; A61K 31/4188
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	LEUNG, Carmen; TOMASZEWSKI, Miroslaw y WOO, Simon.
	60/771,119	07-02-06	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	16-08-07
Fecha de presentación de la solicitud:				N° publicación:	WO 2007/091947 A3
No. de solicitud: PCT/SE2007/000107					
(54) Título: ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (1H) TRIONAS NOVEDOSAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR VANILLOIDE 1					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-07-08

(51) Clasificación Internacional: A61P 25/02; A61K 31/4188

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): LEUNG, Carmen; TOMASZEWSKI, Miroslaw y WOO, Simon.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/771,119

07-02-06

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-09-08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **16-08-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-07

N° publicación: **WO 2007/091947 A3**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000107**

(54) Título: **ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (IH) TRIONAS NOVEDOSAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR VANILLOIDE 1**

AD



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-07-08

(51) Clasificación Internacional: A61P 25/02; A61K 31/4188

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): LEUNG, Carmen; TOMASZEWSKI, Mirosław y WOO, Simon.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

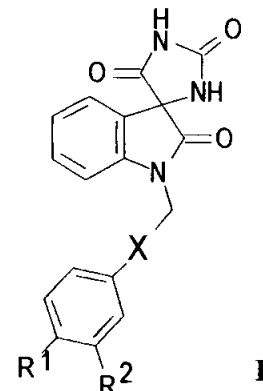
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/771,119	07-02-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06-02-07
No. de solicitud: **PCT/SE2007/000107**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **16-08-07**
No. Publicación : **WO 2007/091947 A3**



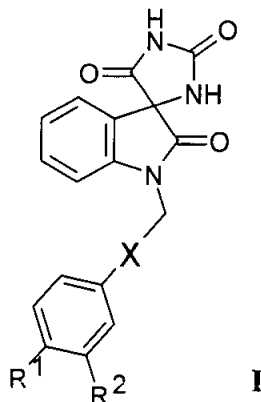
(54) Título:

ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (1H) TRIONAS NOVEDOSAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR VANILLOIDE 1

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5'(1'H)-triona en forma racémica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0066378 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 8 December 1982 (08.12.1982), page 12, line 18 - page 13, line 5, claims 1,3, example 32 --	13,29-42, 54-55,57-59
X	EP 0028906 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 20 May 1981 (20.05.1981), page 18 - page 19, example 32 --	13,29-42, 54-55,57-59
A	WO 2004100865 A2 (ASTRAZENECA AB), 25 November 2004 (25.11.2004), page 2, line 19 - line 20, the claims --	1-60

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2007

Date of mailing of the international search report

25 -07- 2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/CM

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000107

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005049601 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 2 June 2005 (02.06.2005), abstract --	1-60
A	WO 0105790 A1 (ASTRAZENECA AB), 25 January 2001 (25.01.2001), claim 1, abstract -- -----	1-60

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2007)

International patent classification (IPC)**C07D 487/10** (2006.01)**A61K 31/4188** (2006.01)**A61P 25/02** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **SCPVRDMVPE**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000107**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26, 53
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 26 and 53 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1) one invention according to claims 1-56 and partly claims 57-59 concerning compounds of formula I or II, their preparation and their medical use, as well as the closely structurally related intermediates 1-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione, 1-[3-(3,4-

.../...

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-56, partly 57-59

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box III

dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-1H-indole-2,3-dione and 1-
{(2E)-3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl}-
1H-indole-2,3-dione

2) one invention according to claims 57-59 (partly) and claim
60 concerning the intermediates 1-allyl-1H-indole-2,3-dione
and 1-prop-2-yn-1-yl-1H-indole-2,3-dione and the process for
preparing the intermediate compound III from intermediates
corresponding to the above two claimed intermediates.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/06/2007

International application No.
PCT/SE2007/000107

EP	0066378	A1	08/12/1982	SE	0066378	T3	
				AT	11049	T	15/01/1985
				AU	549265	B	23/01/1986
				AU	8289282	A	18/11/1982
				CA	1183142	A	26/02/1985
				DE	3261751	D	00/00/0000
				IE	52879	B	30/03/1988
				IE	820929	L	12/11/1982
				IL	65603	D	00/00/0000
				JP	57192385	A	26/11/1982
				NZ	200577	A	28/09/1984
				US	4386100	A	31/05/1983
				ZA	8202792	A	23/02/1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/06/2007

International application No.
PCT/SE2007/000107

EP	0028906	A1	20/05/1981	SE	0028906	T3	
				AR	229172	A	30/06/1983
				AR	229237	A	15/07/1983
				AT	9697	T	15/10/1984
				AU	532110	B	15/09/1983
				AU	6381380	A	21/05/1981
				CA	1161848	A	07/02/1984
				CS	250654	B	14/05/1987
				DD	158401	A	12/01/1983
				DE	3069372	D	00/00/0000
				DK	484880	A	14/05/1981
				ES	496811	A	16/06/1982
				ES	507617	A	01/05/1983
				ES	8205803	A	01/11/1982
				ES	8305765	A	16/07/1983
				FI	70023	B,C	31/01/1986
				FI	803539	A	14/05/1981
				GR	71855	A	05/07/1983
				HU	182231	B	28/12/1983
				IE	50332	B	02/04/1986
				IE	802239	L	13/05/1981
				IL	61426	A	31/05/1984
				JP	56083491	A	08/07/1981
				KR	8402213	B	03/12/1984
				KR	8501228	B	23/08/1985
				KR	840002213	B	03/12/1984
				KR	850001228	B	23/08/1985
				MW	4680	A	11/08/1982
				NO	154842	B,C	22/09/1986
				NO	803411	A	14/05/1981
				NZ	195446	A	12/04/1983
				PH	16511	A	08/11/1983
				PL	129212	B	30/04/1984
				PL	227789	A	04/01/1982
				PT	72056	A,B	01/12/1980
				SU	1066462	A	07/01/1984
				US	4490381	A	25/12/1984
				YU	289080	A	29/02/1984
				ZA	8006623	A	30/12/1981
				ZM	9880	A	21/10/1982
				ZW	27380	A	30/06/1982
				ES	507616	A	00/00/0000
				ES	8301992	A	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/06/2007

International application No.
PCT/SE2007/000107

WO	2004100865	A2	25/11/2004	AU	2003261053	A	00/00/0000
				AU	2004238177	A	25/11/2004
				BR	PI0410316	A	23/05/2006
				CA	2498151	A	01/04/2004
				CA	2525628	A	25/11/2004
				CN	1784387	A	07/06/2006
				EP	1543094	A	22/06/2005
				EP	1626964	A	22/02/2006
				JP	2006528971	T	28/12/2006
				KR	20060009936	A	01/02/2006
				MX	PA05012247	A	10/02/2006
				NO	20055977	A	16/02/2006
				RU	2005136529	A	10/06/2006
				SE	0301446	D	00/00/0000
				US	20060059768	A	23/03/2006
				US	20060287377	A	21/12/2006
				SE	0400043	D	00/00/0000

WO	2005049601	A1	02/06/2005	AU	2004290624	A	02/06/2005
				CA	2545710	A	02/06/2005
				CN	1882564	A	20/12/2006
				EP	1687293	A	09/08/2006
				GB	0326633	D	00/00/0000
				JP	2007511495	T	10/05/2007
				US	20070129374	A	07/06/2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/06/2007

International application No.
PCT/SE2007/000107

WO	0105790	A1	25/01/2001	AR	029174 A	18/06/2003
				AT	264330 T	15/04/2004
				AU	775426 B	29/07/2004
				AU	2954700 A	29/08/2000
				AU	6330900 A	05/02/2001
				BG	106310 A	29/12/2002
				BR	0012590 A	09/04/2002
				CA	2362920 A	17/08/2000
				CA	2378202 A	25/01/2001
				CN	1361779 A,T	31/07/2002
				CZ	20020203 A	14/08/2002
				DE	60009915 D,T	07/04/2005
				DK	1202994 T	02/08/2004
				EE	200200033 A	17/02/2003
				EP	1171917 A	16/01/2002
				EP	1202994 A,B	08/05/2002
				SE	1202994 T3	
				EP	1426375 A	09/06/2004
				ES	2218191 T	16/11/2004
				HU	0203548 A	28/02/2003
				IL	147217 D	00/00/0000
				IS	6239 A	18/01/2002
				JP	2002536849 T	29/10/2002
				JP	2003505388 T	12/02/2003
				MX	PA02000670 A	02/07/2002
				NO	20020283 A	13/03/2002
				NZ	516452 A	25/06/2004
				PL	352911 A	22/09/2003
				PT	1202994 T	31/08/2004
				RU	2002104496 A	27/09/2003
				SE	0000263 D	00/00/0000
				SI	1202994 T	31/10/2004
				SK	822002 A	10/09/2002
				TR	200200118 T	23/12/2002
				US	6774132 B	10/08/2004
				SE	9902762 D	00/00/0000
				ZA	200110488 A	20/03/2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/091947 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/10 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2007/000107

(22) International Filing Date: 6 February 2007 (06.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/771,119 7 February 2006 (07.02.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEUNG, Carmen
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).
TOMASZEWSKI, Mirosław [CA/CA]; AstraZeneca R &
D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Mon-
treal, Québec H4S 1Z9 (CA). WOO, Simon [CA/CA]; As-
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

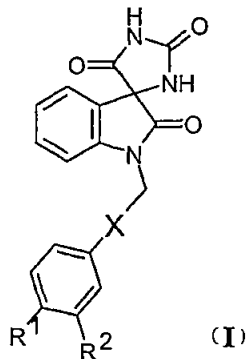
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
4 October 2007

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: NOVEL SPIRO [IMIDAZOLIDINE-4, 3'-INDOLE] 2,2", 5' (IH) TRIONES FOR TREATMENT OF CONDITIONS
ASSOCIATED WITH VANILLOID RECEPTOR 1.



(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula I, where
R¹ and R² are independently halo or C₁₋₃haloalkyl, X is ethenyl or ethynyl, or a salt
thereof.

WO 2007/091947 A3

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 102132-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/SE2007/000107	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06-02-2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07-02-2006
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC Ver Casilla Suplementaria		
Solicitante AstraZeneca AB y col		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>9</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>10</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06-12-2007	Fecha de terminación de este reporte 28-05-2008	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsímile No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00	

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2007/000107

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente
 Continuación de: Portada

Clasificación Internacional de Patentes (IPC)

C07D 487/10 (2006.01)
 A61K 31/4188 (2006.01)
 A61P 25/02 (2006.01)

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☐ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional, este reporte se basó en (*hojas reemplazadas que has sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte*):

- ☐ la solicitud internacional según se presentó/suministro originalmente
- ☒ la descripción:
- páginas 1-32 como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- ☒ las reivindicaciones:
- páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
- páginas * 1-10 recibida por esta Autoridad en 15-04-2008
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- ☐ los dibujos:
- páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (*especificar*) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (*especificar*): _____
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*): _____

5. ☐ Este reporte ha sido establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2(e)).

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

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

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 22, 46, 53 y parcialmente 50-52

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 22, 46
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Ver Regla 67.1.(iv) del PCT.: Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 53 y parcialmente 50-52

☐ una opinión significativa no puede formularse sin el listado de secuencias; el solicitante, dentro del tiempo límite establecido, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel, cumpliendo con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico, cumpliendo con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ canceló la tarifa requerida por suministro tardía para el suministro del listado de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ una opinión significativa no puede formularse sin las tablas relacionadas con los listados de secuencia; el solicitante, dentro del tiempo límite establecido, no suministró dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ Las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están solo en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha, dentro del límite de tiempo aplicable:

- ☐ restringido las reivindicaciones.
- ☐ pagado derechos adicionales.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y, donde aplica, el derecho de protesta.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta pero el derecho de protesta aplicable no fue pagado.
- ☐ ni restringida las reivindicaciones ni pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

- ☐ se ha cumplido.
- ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

Con el fin de cumplir los requerimientos de unidad de invención, los compuestos intermediarios deben estar íntimamente interconectados con los productos finales. Tal interconexión íntima requiere que la parte estructural esencial del producto final sea incorporada por el compuesto intermediario. Sin embargo, la presente solicitud carece de un solo concepto inventivo general con base en el principio anterior. Esto conduce a la presencia de los sujetos listados a continuación, cayendo cada uno bajo si propio concepto restrictivo.

1) una invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-56 y reivindicaciones 57-59 parcialmente relacionadas con los compuestos de formula I o II, su preparación y su uso médico, así como los intermediarios estructuralmente íntimamente relacionados 1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona, 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona, y 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona

2) una invención de acuerdo con las reivindicaciones 57-59 (parcialmente) y reivindicación 60 relacionada con intermediarios 1-alil-1H-indol-2,3-diona

.../...

4. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional han sido establecidas con respecto a este reporte:

- ☐ todas las partes.
- ☒ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos. 1-49 y parcialmente 50-52

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2007/000107

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente
 Continuación de: Casilla IV

 y 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona y el proceso para preparar el compuesto intermediario III a partir
 de los intermediarios correspondientes a los dos intermediarios anteriores reivindicados.

 No se ha establecido reporte de búsqueda para la invención 2, por lo tanto no se hará opinión con
 respecto a estas reivindicaciones.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-21, 23-45, 47-49, 50-52*	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-21, 23-24, 37-45, 47-48, 50-52*	SI
	Reivindicaciones	25-36, 49	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-21, 23-45, 47-49, 50-52*	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Para las reivindicaciones marcadas con *, la declaración se refiere solamente a aquellos compuestos que están incluidos en la invención 1, a saber 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona, y 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona. Los otros dos compuestos deben ser excluidos de estas reivindicaciones porque no son parte de la invención.

La invención reivindicada se relaciona con derivados de espiroimidazolidin-4,3'-indol) y a su uso en el tratamiento de condiciones relacionadas con VR1, tales como dolor, artritis, IBS, cáncer, GERD o enfermedades respiratorias.

Adicionalmente, la invención se relaciona con formas enantioméricas de los compuestos y a algunos compuestos intermediarios.

Documentos citados:

- D1) EP 66378 A1
- D2) EP 28906 A1

D1 y D2 revelan compuestos (ver preparación 32 que describe uno de los compuestos de formula I de la reivindicación 1 en D1, reivindicaciones 1 y 3, y en D1 la página 12, línea 18 – página 13, la línea 5 y en D2 página 18-19), que están incluidos en la formula general I, pero se excluyeron de la invención de la reivindicación 1. Los compuestos conocidos tienen efectos farmacológicos pero no el mismo efecto que los compuestos reivindicados. Así, las reivindicaciones 1-21, 23-45, 47-49, 50-52* son novedosas.

Las reivindicaciones 25-36 y 49 difieren del compuesto conocido de D1 y D2 en que, estas reivindicaciones se relacionan con el compuesto enantiomérico, incluyendo también el enantiómero del compuesto conocido 1'-[(2E)-

.../...

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2007/000107

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente
Continuación de: Casilla V

3-(3,4-diclorofenil)proa-2-en-1-i]-2H,5H-espiro[imidazolidin-4,3'-indol]-2,2'.5(1'H)-triona.

Es bien conocido en la técnica tratar de preparar los enantiómeros cuando el racemato es conocido (ver preparación 32 que describe uno de los compuestos de formula I de la reivindicación 1 en D1 junto con el comentario en la página 4, líneas 5-13). También es de conocimiento común que los derivados de propenilo tales como los conocidos previamente si existen en la forma cis o trans.

Así, las reivindicaciones 25-36 y 49 carecen de nivel inventivo.

En consecuencia, la invención de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, 23-24, 37-45, 47-48, 50-52* es novedosa y tiene nivel inventivo, y la invención de acuerdo con las reivindicaciones 25-36 y 49 es novedosa pero carece de nivel inventivo.

La invención es aplicable industrialmente.

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

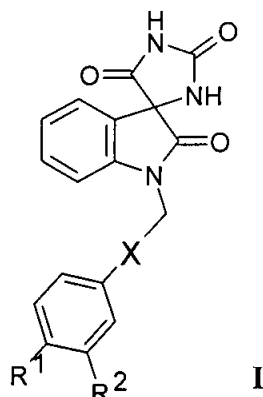
La expresión "trastornos mediados por VR1" en las reivindicaciones 24 y 48 de segundo uso médico se relacionan con un gran número indefinido de diferentes trastornos que no se pueden ser definidos claramente por esta expresión. La solicitud provee soporte para el uso de los compuestos en el tratamiento de solamente un número muy limitado de tales trastornos. Las reivindicaciones 24 y 48 por lo tanto no cumplen los requerimientos del Artículo 6 PCT porque las reivindicaciones deben ser claras, concisas y estar soportadas por la descripción.

Adicionalmente, las reivindicaciones 24 y 48 no son aceptables porque la aplicación terapéutica está definida por un mecanismo de acción. El término "trastornos mediados por VR1", aunque indiscutiblemente se refiere a un efecto farmacológico, no puede en sí ser considerado como una aplicación terapéutica. Existe un número indefinido de enfermedades que podrían relacionarse con este efecto farmacológico. Una aplicación práctica requiere ser especificada en la forma de un tratamiento definido, real de una enfermedad, con el fin de hacer las reivindicaciones claras de acuerdo con el artículo 6 PCT.

La materia objeto de la reivindicación 53 y de dos de los cuatro compuestos en las reivindicaciones 50-52 (1-alil-1H-indol-2,3-diona y 1-prop-e2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona) está incluida en la invención 2, pero no en la invención 1 y debe, por lo tanto, ser eliminada de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

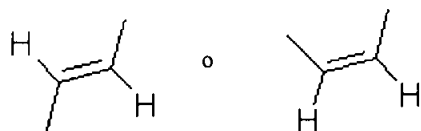


donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,
X es etenil o etinil,

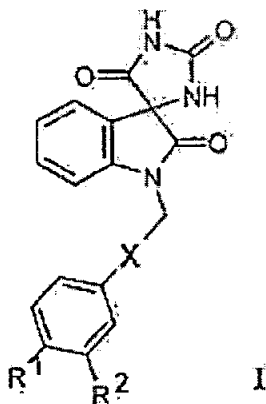
o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

2. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es halo y R² es C₁₋₃haloalquil.
3. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es cloro o fluoro y R² es C₁₋₃cloroalquil o C₁₋₃fluoroalquil.
4. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es cloro.
5. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ y R² son cloro.
6. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es



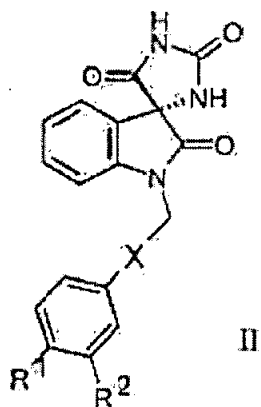
7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es etinil.
8. Una sal de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
9. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, la cual es una sal farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de 1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona y 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.
11. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento.
12. Uso de un compuesto que tiene la formula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,
X es etenil o etinil,
o una sal del mismo,
en la fabricación de un medicamento,
con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

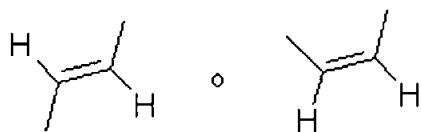
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.
17. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta, isquémico, cialgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad y/o migraña.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.
22. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
23. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluentes farmacéuticamente aceptables.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico tal como dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.
25. Un enantiómero solo sustancialmente puro que tiene la formula II:



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,
X es etenil o etinil,
o una sal del mismo.

26. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.
27. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es cloro o fluoro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.
28. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es cloro.
29. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 y R^2 son cloro.
30. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde X es



31. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde X es etinil.
32. Una sal de un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 25.

33. Una sal de acuerdo con la reivindicación 32, que es una sal farmacéuticamente aceptable.
34. Un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 25 seleccionado del grupo que consiste de (4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, (4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, y (4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,
35. El enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, para uso como un medicamento.
36. Uso de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en la fabricación de un medicamento.
37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.
38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.
39. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.
40. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

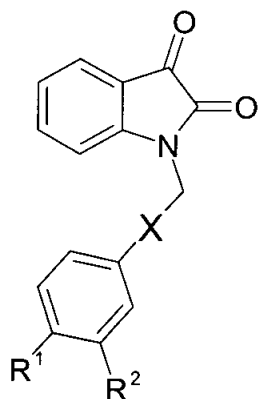
41. El uso de acuerdo con la reivindicación 363 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.
42. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.
43. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
44. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad y/o migraña.
45. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.
46. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de los trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34.

47. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

48. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico tal como el dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.

49. Un proceso para preparar un enantiómero de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III



III

i) con KCN y (NH₄)₂CO₃ a elevada temperatura en un solvente adecuado, y posteriormente separación de dicho enantiómero de la mezcla racémica por cromatografía de fluido supercrítico.

50. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

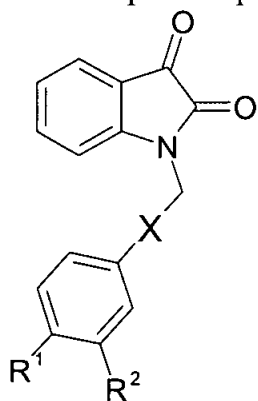
1-alil-1H-indol-2,3-diona,

1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona,

1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona, y

1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-1H-indol-2,3-diona

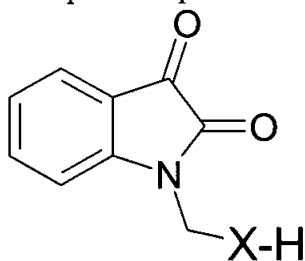
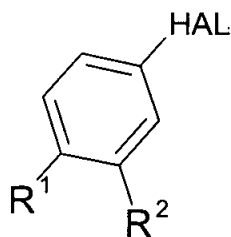
51. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 50 como productos intermedios en la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
52. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 57 como productos intermedios en la preparación de un enantiómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34.
53. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III



III

donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,
 X es etenil o etinil, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula IV

IV
con

donde HAL es un átomo de halógeno, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd(P(t-Bu)_3)_2$ o $Pd(OAc)_2$, en un solvente adecuado,

y posteriormente de manera opcional:

ii) convertir el producto intermedio de fórmula III en otro producto intermedio de fórmula III;

y/o

iii) eliminar cualquier grupo protector.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 102132-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416											
International application No. PCT/SE2007/000107	International filing date (day/month/year) 06-02-2007	Priority date (day/month/year) 07-02-2006										
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See Supplemental Box			<table border="1"><thead><tr><th>CODE</th><th>DATE</th><th>NTD</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	CODE	DATE	NTD						
CODE	DATE	NTD										
Applicant AstraZeneca AB et al			ANKOM 30 MAY 2008 GIPS DATA ENTERED INTERNATIONAL Preliminary Examining CHECK									
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>10</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application												
Date of submission of the demand 06-12-2007		Date of completion of this report 28-05-2008										
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88		Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00										

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Cover sheet

International patent classification (IPC)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

- ☐ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1 - 32 _____ as originally filed/furnished.
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* 1 - 10 received by this Authority on 15-04-2008
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

5. ☐ This report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(e)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 22, 46, 53 and partly 50-52

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22, 46
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv) : Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 53 and partly 50-52

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Box No. IV Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees
- ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
- ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
- ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

- ☐ complied with
- ☒ not complied with for the following reasons:

In order to fulfil the requirements of unity of invention, the intermediate compounds must be closely interconnected with the end products. Such close interconnection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate compound. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed below, each falling under its own restricted inventive concept.

1) one invention according to claims 1-56 and partly claims 57-59 concerning compounds of formula I or II, their preparation and their medical use, as well as the closely structurally related intermediates 1-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione, 1-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-1H-indole-2,3-dione and 1-{(2E)-3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl}-1H-indole-2,3-dione

2) one invention according to claims 57-59 (partly) and claim 60 concerning the intermediates 1-allyl-1H-indole-2,3-dione

.../...

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☐ all parts
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-49 and partly 50-52

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box IV

and 1-prop-2-yn-1-yl-1H-indole-2,3-dione and the process for preparing the intermediate compound III from intermediates corresponding to the above two claimed intermediates.

No search report has been established for invention 2, therefore no opinion can be made regarding these claims.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2007/000107

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-21, 23-45, 47-49, 50-52*</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-21, 23-24, 37-45, 47-48, 50-52*</u>	YES
	Claims	<u>25-36, 49</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-21, 23-45, 47-49, 50-52*</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

For the claims marked with * the statement only refers to those compounds that are included in invention 1, namely 1-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-1H-indole-2,3-dione and 1-{(2E)-3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl}-1H-indole-2,3-dione. The two other compounds should be excluded from these claims as they are not part of the invention.

The claimed invention relates to spiroimidazolidine-4,3'-indole)derivatives and to their use in the treatment of conditions associated with VR1, such as pain, arthritis, IBS, cancer, GERD or respiratory diseases.

Further, the invention relates to enantiomeric forms of the compounds and to some intermediate compounds.

Cited documents:

D1) EP 66378 A1

D2) EP 28906 A1

D1 and D2 reveal compounds (see preparation 32 which describes one of the compounds of formula I of claim 1 in D1, claims 1 and 3, and in D1 page 12, line 18-page 13, line 5 and in D2 page 18-19), which are included in the general formula I, but excluded from the invention of claim 1. The known compounds have pharmacological effects but not the same effect as the claimed compounds. Thus claims 1-21, 23-45, 47-49, 50-52* are novel.

Claims 25-36 and 49 differ from the known compound of D1 and D2 in that, these claims concerns the enantiomeric compound, also including the enantiomer of the known compound 1'-[(2E)-

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: BOX V

3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione.

It is well-known in the art to try to prepare the enantiomers when the racemate is known (see preparation 32 which describes one of the compounds of formula I of claim 1 in D1 together with the comment on page 4 lines 5-13). It is also common knowledge that propenyl derivatives such as the previous known do exist either in cis- or transform.

Thus, claims 25-36 and 49 lack inventive step.

Consequently, the invention according to claims 1-21, 23-24, 37-45, 47-48, 50-52* is novel and has inventive step and the invention according to claims 25-36 and 49 is novel but lack inventive step.

The invention is industrial applicable.

Box No. VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

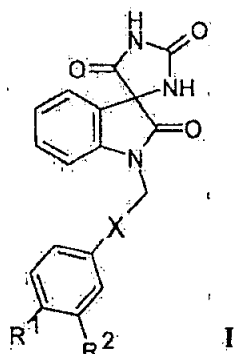
The expression "VR1 mediated disorders" in the second medical use claims 24 and 48 relates to a large and undefined number of different disorders which cannot be clearly defined by this expression. The application provides support for use of the compounds in the treatment of only a very limited number of such disorders. Claims 24 and 48 do therefore not meet the requirements of Article 6 PCT that claims shall be clear, concise and supported by the description.

Further, claims 24 and 48 are not acceptable since the therapeutic application is defined by a mechanism of action. The term "VR1 mediated disorders", although indisputably referring to a pharmacological effect, cannot in itself be regarded as a therapeutic application. There are an undefined number of diseases which might be related to this pharmacological effect. A practical application needs to be specified in the form of a defined, real treatment of a disease, in order to render the claims clear according to Article 6 PCT.

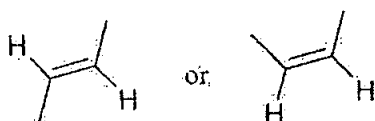
The subjectmatter of claim 53 and two of the four compounds in claims 50-52 (1-allyl-1H-indole-2,3-dione and 1-prop-2-yn-1-yl-1H-indole-2,3-dione) are included in invention 2, but not in invention 1 and should therefore be deleted from the claims.

CLAIMS

1. A compound having the formula I:



- 5 where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,
X is ethenyl or ethynyl,
or a salt thereof,
with the proviso that it is not 1'-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-
spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione in racemic form.
- 10 2. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is halo and R^2 is
 C_{1-3} haloalkyl.
3. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is chloro or fluoro and R^2 is
15 C_{1-3} chloroalkyl or C_{1-3} fluoroalkyl.
4. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is chloro.
5. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 and R^2 are chloro.
- 20 6. A compound or salt thereof according to claim 1, where X is



X 2

7. A compound or salt thereof according to claim 1, where X is ethynyl.

8. A salt of a compound according to claim 1.

9. A salt according to claim 8, which is a pharmaceutically acceptable salt.

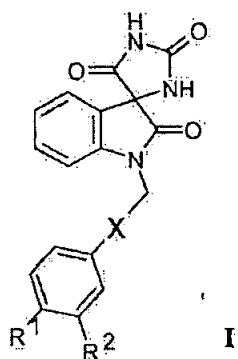
10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

1'-[(2E)-3-(3-chloro-4-trifluorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione and

1'-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione.

11. A compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10, for use as a medicament.

12. Use of a compound having the formula I:



where R¹ and R² are independently halo or C₁₋₃haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

or a salt thereof,

in the manufacture of a medicament,

with the proviso that the compound is not 1'-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione in racemic form.

2 3

13. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic pain disorders.

14. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic neuropathic pain.

15. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic inflammatory pain.

16. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment acute and chronic nociceptive pain.

17. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of low back pain, post-operative pain, visceral pains like chronic pelvic pain, cystitis, including interstitial cystitis and pain related thereto, ischeamic, sciatica, multiple sclerosis, arthritis, fibromyalgia, pain and other signs and symptoms associated with psoriasis, pain and other signs and symptoms associated with cancer, emesis, urinary incontinence, hyperactive bladder, HIV neuropathy, gastro-esophageal reflux disease (GERD), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD) and/or pancreatitis, including signs and/or symptoms related to said diseases.

18. The use according claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma, cough, chronic obstructive lung disease, specifically chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema, lung fibrosis, and interstitial lung disease, including signs and/or symptoms related to said diseases.

19. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of respiratory diseases.

AMENDED SHEET

8 4

20. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of obesity and/or migraine.

21. The use according to claim 12 in the manufacture of a medicament for treatment of burn induced pain and/or inflammatory pain resulting from burn injuries.

22. A method of treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders, acute and chronic neuropathic pain and acute and chronic inflammatory pain, and/or respiratory diseases, comprising administering to a mammal, including man in need of such treatment, a therapeutically effective amount of a compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

23. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

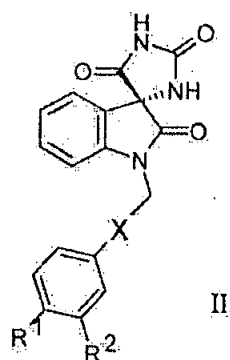
24. The pharmaceutical composition according to claim 23, for use in the treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders such as acute or chronic neuropathic pain and acute or chronic inflammatory pain, and/or respiratory diseases.

25. A substantially pure single enantiomer having the formula II:

AMENDED SHEET

53

A 5



where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

or a salt thereof.

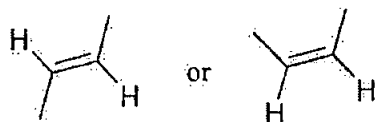
26. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where R^1 is halo and R^2 is C_{1-3} haloalkyl.

27. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where R^1 is chloro or fluoro and R^2 is C_{1-3} chloroalkyl or C_{1-3} fluoroalkyl.

28. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where R^1 is chloro.

29. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where R^1 and R^2 are chloro.

30. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where X is



31. An enantiomer or salt thereof according to claim 25, where X is ethynyl.

32. A salt of an enantiomer according to claim 25.

AMENDED SHEET

57

33. A salt according to claim 32, which is a pharmaceutically acceptable salt.

34. An enantiomer according to claim 25 selected from the group consisting of

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-chloro-4-trifluorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione, and

(4R)-1'-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione.

35. The enantiomer or salt thereof according to any one of claims 25 to 34, for use as a medicament.

36. Use of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 25 to 34, in the manufacture of a medicament.

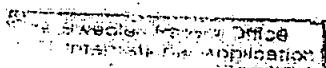
37. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic pain disorders.

38. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic neuropathic pain.

39. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic inflammatory pain.

40. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment acute and chronic nociceptive pain.

AMENDED SHEET

PCT/SE2007/000107
15-04-2008

8 7

41. The use according to claim 363 in the manufacture of a medicament for treatment of low back pain, post-operative pain, visceral pains like chronic pelvic pain, cystitis, including interstitial cystitis and pain related thereto, ischemic, sciatica, multiple sclerosis, arthritis, fibromyalgia, pain and other signs and symptoms associated with psoriasis, pain
5 and other signs and symptoms associated with cancer, emesis, urinary incontinence, hyperactive bladder, HIV-neuropathy, gastro-esophageal reflux disease (GERD), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD) and/or pancreatitis, including signs and/or symptoms related to said diseases.

10 42. The use according claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma, cough, chronic obstructive lung disease, specifically chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema, lung fibrosis, and interstitial lung disease, including signs and/or symptoms related to said diseases.

15 43. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of respiratory diseases.

44. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of obesity and/or migraine.

20 45. The use according to claim 36 in the manufacture of a medicament for treatment of burn induced pain and/or inflammatory pain resulting from burn injuries.

25 46. A method of treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders, acute and chronic neuropathic pain and acute and chronic inflammatory pain, and/or respiratory diseases, comprising administering to a mammal, including man in need of such treatment, a therapeutically effective amount of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 25 to 34.

AMENDED SHEET

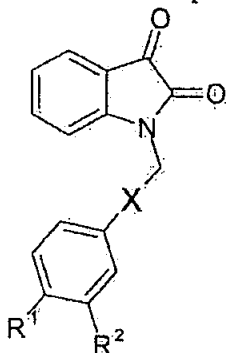
56

7 8

47. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 25 to 34, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

48. The pharmaceutical composition according to claim 47, for use in the treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders such as acute or chronic neuropathic pain and acute or chronic inflammatory pain; and/or respiratory diseases.

49. A process for preparing an enantiomer of formula II according to claim 25, comprising: Reaction of an optionally protected compound of formula III



III

i) with KCN and (NH₄)₂CO₃ in elevated temperature in a suitable solvent, and thereafter separation of said enantiomer from the racemic mixture by supercritical fluid chromatography.

50. A compound selected from the group consisting of

- 1-Allyl-1H-indole-2,3-dione,
- 1-[(2E)-3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl]-1H-indole-2,3-dione,
- 1-prop-2-yn-1-yl-1H-indole-2,3-dione, and
- 1-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-1H-indole-2,3-dione

AMENDED SHEET

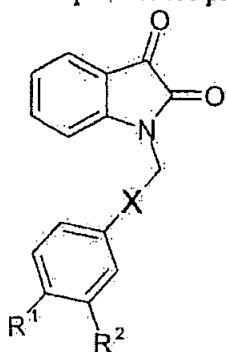
DA

8 9

51. Use of compounds according to claim 50 as intermediates in the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 11.

52. Use of compounds according to claim 57 as intermediates in the preparation of an enantiomer according to any one of claims 25 to 34.

53. A process for preparing a compound of formula III

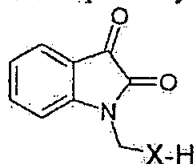


III.

10 where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

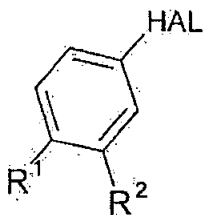
X is ethenyl or ethynyl, comprising:

Reaction of an optionally protected compound of formula IV



IV

15 with



where HAL is an halogen atom, in the presence of a suitable palladium catalyst, such as $Pd(P(t-Bu)_3)_2$ or $Pd(OAc)_2$, in a suitable solvent,

AMENDED SHEET

58

8 10

and thereafter optionally:

ii) converting the intermediate of formula III into another intermediate of formula III;

and/or

iii) removing any protecting groups.

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (ART. 34 PCT)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 34 PCT.

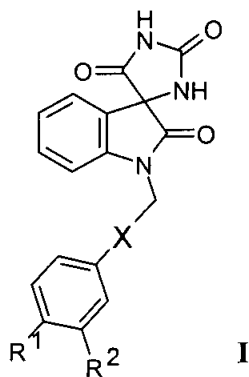
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

AD

ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (IH) TRIONAS NOVEDOSAS PARA
EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR
VANILLOIDE 1

5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de fórmula (I), donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil, X es etenil o etinil o una sal de los mismos.



ESPIRO [IMIDAZOLIDIN-4,3'-INDOL] 2,2',5' (IH) TRIONAS NOVEDOSAS PARA
EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON EL RECEPTOR
VANILLOIDE 1

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos, con formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con los procesos para la preparación de dichos compuestos y el uso de productos intermedios en la preparación de los mismos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sensación de dolor en los mamíferos se debe a la activación de los terminales periféricos de una población especializada de neuronas sensoras conocidas como nociceptores. La capsaicina, el ingrediente activo en pimientos calientes, produce la
15 activación sostenida de los nociceptores y también produce una sensación de dolor dependiente de la dosis en humanos. La clonación del receptor vanilloide 1 (VR1 o TRPV1) demostró que el VR1 es el blanco molecular para la capsaicina y sus análogos (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., y otros. *Nature* (1997) v.389 p 816-824). Estudios funcionales usando el VR1 indican que es también activado por calentamiento nocivo, acidificación del
20 tejido y otros mediadores inflamatorios (Tominaga, M., Caterina, M.J. y otros. *Neuron* (1998) v.21, p.531-543). La expresión del VR1 es también regulada después del daño al nervio periférico del tipo que conduce al dolor neuropático. Estas propiedades del VR1 lo hace un blanco altamente relevante para el dolor y para las enfermedades que involucran inflamación. Mientras que los agonistas del receptor de VR1 pueden actuar como
25 analgésicos a través de la destrucción de los nociceptores, el uso de agonistas, como la capsaicina y sus análogos, está limitado debido a su estimulación, neurotoxicidad e inducción de hipotermia. Por el contrario, los agentes que bloquean la actividad del VR1 probarían ser más útiles. Los antagonistas mantendrían las propiedades analgésicas, pero evitarían los efectos colaterales de estimulación y neurotoxicidad.

30

Los compuestos con actividad inhibidora del VR1 se cree que tengan un uso potencial para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos tales como el dolor, especialmente aquel de origen inflamatorio o traumático como la artritis, isquemia, cáncer, fibromialgia, dolor

lumbar y dolor postoperatorio (Walker y otros J Pharmacol Exp Ther. (2003) Ene; 304(1):56–62). Además de estos dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, síndrome del intestino irritable (IBS), pancreatitis y similares, así como el dolor neuropático como la ciatalgia, neuropatía por VIH, esclerosis múltiple, y similares (Walker y otros *ibid*, Rashid y otros J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar; 304(3):940–8), son estados de dolor potencial que pudieran ser tratados con inhibición del VR1. Estos compuestos se cree también que son potencialmente útiles para los trastornos inflamatorios como el asma, tos, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (Hwang y Oh Curr Opin Pharmacol (2002) Jun; 2(3):235–42). Los compuestos con actividad bloqueadora del VR1 son también útiles para enfermedades de la piel y el prurito como la psoriasis y para la enfermedad de reflujo gastroesofagal (GERD), émesis, cáncer, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva (Yiangou y otros BJU Int (2001) Jun; 87(9):774–9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110–21). Los inhibidores del VR1 son también de uso potencial para el tratamiento y/o profilaxis de los efectos de la exposición a los activadores del VR1 como la capsaicina o al gas lacrimógeno, ácidos o calor (Szallasi *ibid*).

Un uso potencial adicional se relaciona con el tratamiento de la tolerancia a los activadores del VR1.

Los inhibidores del VR1 pueden también ser útiles en el tratamiento de la cistitis intersticial y del dolor relacionado con la cistitis intersticial.

Los inhibidores del VR1 pueden también ser útiles en el tratamiento de la obesidad y la migraña; WO2006/007851 divulga el uso de antagonistas del VR1 para el tratamiento de la obesidad.

EP 66378 y EP 28906 divulgan derivados de espiro–hidantoinas para el uso como inhibidores de aldosa reductasa.

WO 92/07830 describe derivados de espiro–hidantoinas y su uso como antagonistas para el péptido liberador de gastrina.

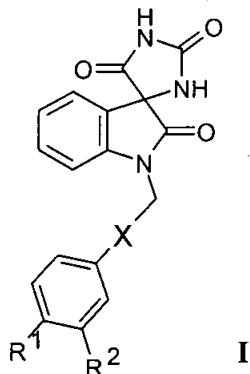
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de dicho tipo que exhiben actividad inhibidora en el receptor vanilloide 1 (VR1), conjuntamente con buenas propiedades de Metabolismo de Fármacos y Farmacocinética (DMPK).

23

Un objeto adicional es proporcionar tales compuestos que exhiben potencia in-vitro mejorada, selectividad mejorada, y solubilidad mejorada.

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

Una realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

Otra realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I donde R^1 es cloro o fluoro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

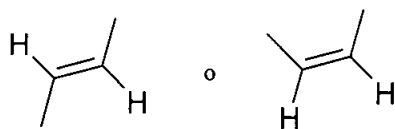
Una realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I donde R^1 es cloro.

Una realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I donde R^1 y R^2 son cloro.

Otra realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I donde

6A

X es



Una realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I
5 donde X es etinil.

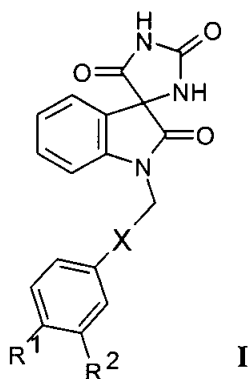
Una realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I seleccionado del grupo que consiste de

1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-
10 indol]-2,2',5(1'H)-triona y

1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-
2,2',5(1'H)-triona.

Otra realización de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I para su uso
15 como un medicamento, con la condición de que el compuesto no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

Una realización adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I



20

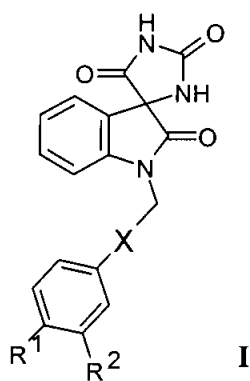
donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el VR1.

Una realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la
5 fórmula I



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil,

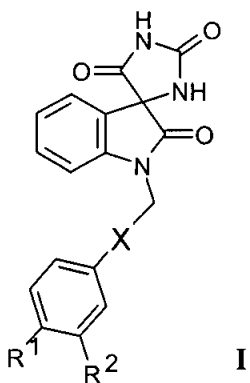
10 o una sal del mismo,

en la fabricación de un medicamento,

con la condición de que el compuesto no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica; en una
realización este uso es para el tratamiento de trastornos mediados por el VR1.

15

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la
fórmula I



66

donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

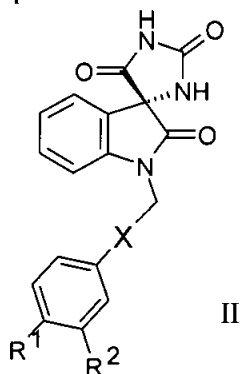
X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el

5 VR1.

La presente invención también proporciona un enantiómero simple sustancialmente puro que tiene la fórmula II:



10 donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo.

Una realización de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde R^1 es

15 halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

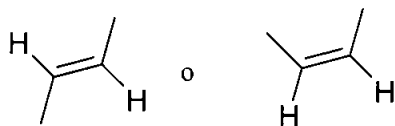
Otra realización de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde R^1 es cloro o fluoro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

20 Una realización adicional de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde R^1 es cloro.

Una realización de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde R^1 y R^2 son cloro.

67

Otra realización de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde X es



5

Una realización adicional de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II donde X es etinil.

Una realización de la invención se relaciona con un enantiómero de fórmula II
seleccionado del grupo que consiste de

10

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, y

15

(4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

A continuación son listadas las definiciones de varios términos usados en la especificación y reivindicaciones para describir la presente invención.

20

Para evitar dudas se entiende que donde en esta especificación un grupo es calificado por 'definido aquí anteriormente', 'aquí anteriormente definido' o 'definido anteriormente' dicho grupo abarca la definición más amplia y que aparezca primero así como cada una y todas las otras definiciones para ese grupo.

25

A menos que se especifique lo contrario en esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, la cual

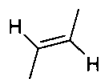
68

es incorporada aquí como referencia para sus nombres de estructuras químicas ejemplares y las reglas de nombramiento de las estructuras químicas.

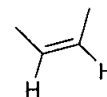
Para evitar cualquier duda debe entenderse que en esta descripción "C₁₋₃" significa un grupo carbono que tiene 1, 2, ó 3 átomos de carbono.

En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "alquil" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y puede ser, pero no está limitado a metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, t-pentil, neo-pentil, n-hexil o i-hexil, t-hexil.

Como se describe en esta descripción,



representa un grupo trans-etenil y



representa un grupo cis-etenil.

En esta especificación, a menos que se establezca lo contrario, el término "halo" y "halógeno" puede ser fluoro, yodo, cloro o bromo.

El término "haloalquil" denota un grupo alquilo donde el alquilo es sustituido con halógeno oscilando de uno a completamente sustituido, donde un haloalquil completamente sustituido puede ser representado por la fórmula C_hL_{2h+1} donde L es un halógeno y "h" representa el número de átomos de carbono; cuando más de un halógeno está presente entonces los halógenos pueden ser el mismo o diferente y seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br y I; se entiende que los términos "alquil" y "halógeno" tienen la misma definición que la encontrada aquí. En algunas realizaciones, haloalquil es un "C₁₋₃ haloalquil" y el grupo contiene 1 a 3 carbonos, algunas realizaciones contienen 1 a 2 carbonos, y algunas realizaciones contienen 1 carbono. Cuando el haloalquil está completamente sustituido con átomos de halógeno, este grupo es referido aquí como un perhaloalquil; un ejemplo es un alquil completamente sustituido con átomos de fluoro y es referido aquí como un "perfluoroalquil". En algunas realizaciones, ejemplos de un haloalquil incluyen, pero no están limitados a, difluorometil, fluorometil, 2,2,2-

trifluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2-fluoroetil, 1,2,2-trifluoroetil, 1,2-difluoroetil, 1,1-difluoroetil, 1,1,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, 2,2-difluoropropil, 3,3-difluoropropil, 3-fluoropropil, 2,3,3-trifluoropropil, 2,3-difluoropropil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, 2,2,3,3-tetrafluoropropil, 2,2,3-trifluoropropil, 1,2,3,3-tetrafluoropropil, 1,2,3-trifluoropropil, 3,3-difluoropropil, 1,2,2,3-tetrafluoropropil, 4,4-difluorobutil, 3,3-difluorobutil, 4,4,4-trifluorobutil, 3,3-difluorobutil, y similares. En algunas realizaciones, ejemplos de un perfluoroalquil incluyen, pero no están limitados a, trifluorometil, pentafluoroetil, heptafluoropropil, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil, y similares. En una realización el término "C₁₋₃haloalquil" puede incluir, pero no está limitado a fluorometil, difluorometil, trifluorometil, fluoroetil, difluoroetil o bromopropil.

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I y los enantiómeros de fórmula II como se definió aquí anteriormente así como con las sales de los mismos. Las sales para uso en formulaciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y/o los enantiómeros de fórmula II.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos y los enantiómeros de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida o básica, por ejemplo una sal con una base o ácido orgánico o inorgánico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos y enantiómeros de la invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica.

Otras sales farmacéuticamente aceptables y métodos de preparar estas sales pueden ser encontrados en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Edición 18^{va}, Mack Publishing Co.).

La invención también se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I y los enantiómeros de fórmula II.

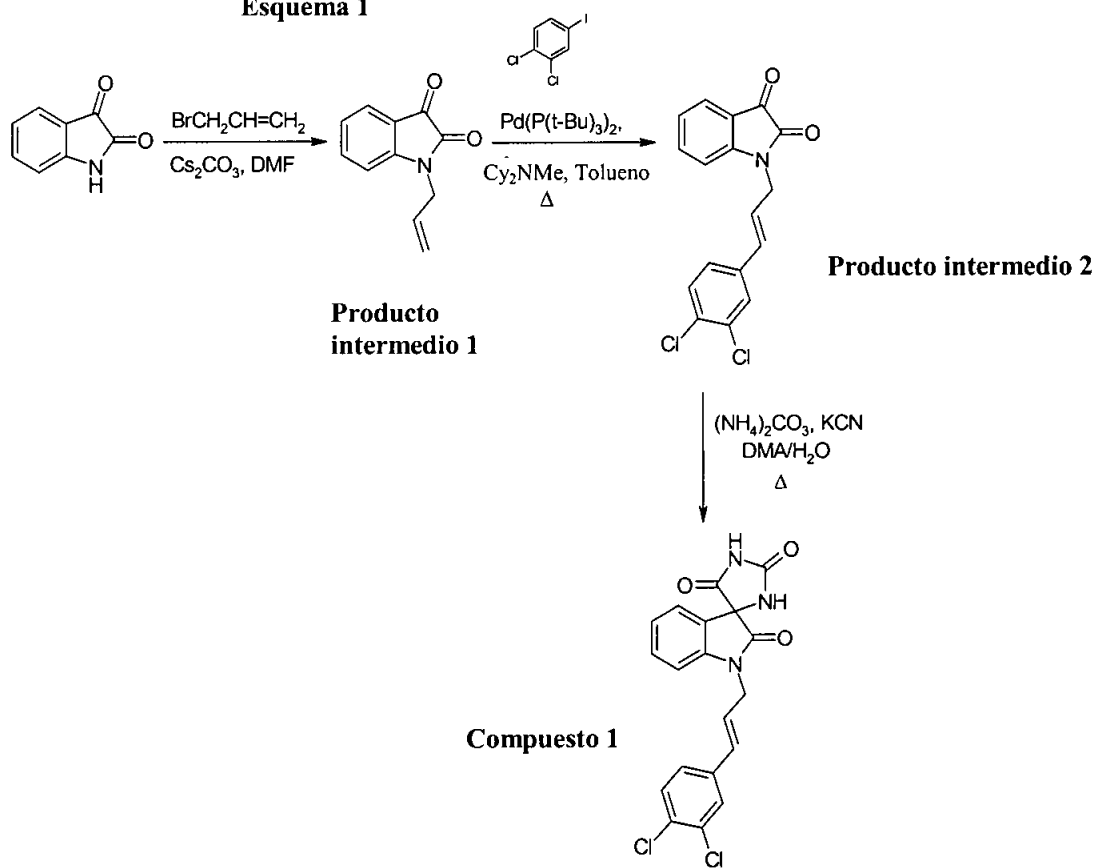
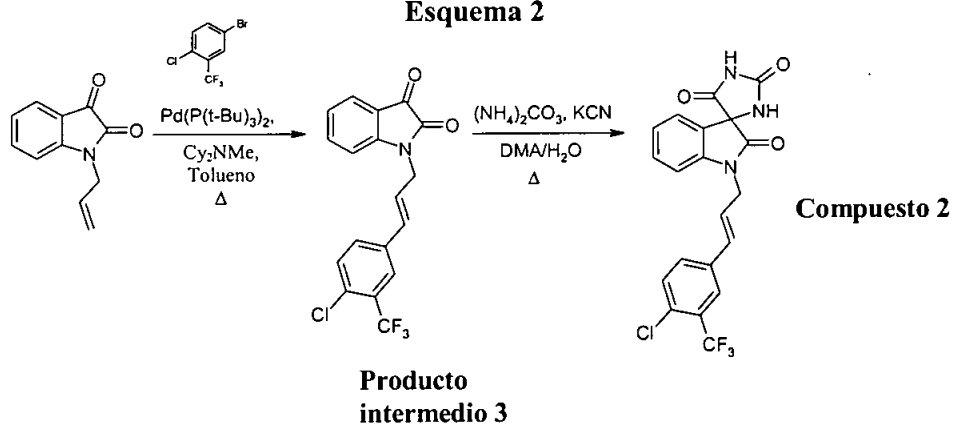
Métodos de Preparación

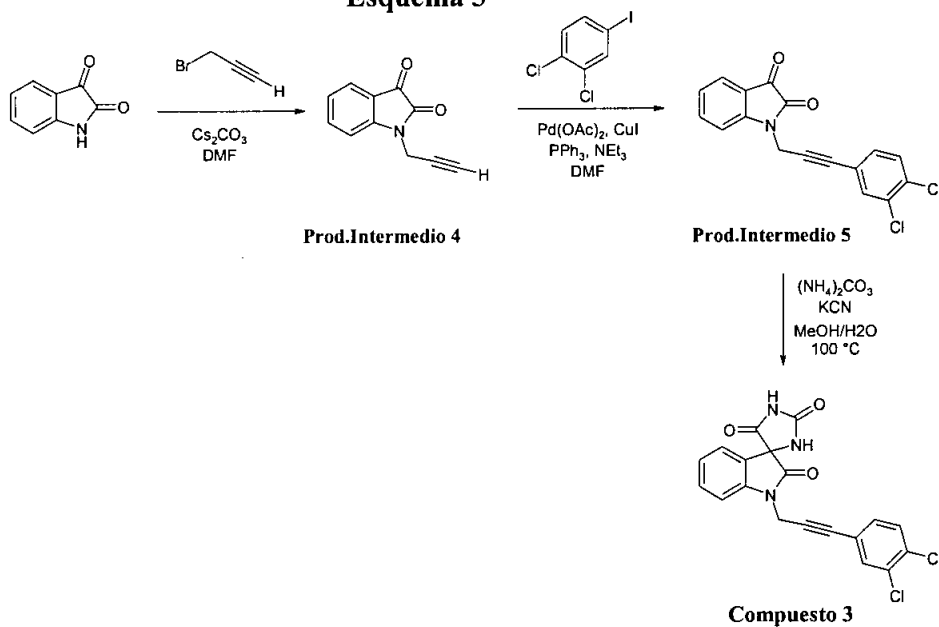
La presente invención proporciona procesos para preparar los compuestos y enantiómeros de fórmula I y II, o sales de los mismos.

A través de la siguiente descripción de tales procesos debe ser entendido que, cuando
5 sea apropiado, grupos de protección adecuados serán añadidos a, y posteriormente eliminados de, los diferentes reactivos y productos intermedios de una manera que será fácilmente entendida por una persona versada en el arte de la síntesis orgánica. Procedimientos convencionales para usar tales grupos de protección así como ejemplos de grupos de protección adecuados son descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in
10 Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en los libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Marzo, 4^{ta} ed. McGraw Hill (1992) u, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Para los ejemplos representativos de la química de los heterocíclicos ver por ejemplo "Heterocyclic
15 Chemistry", J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3^{ra} ed. Chapman y Hall (1995), p. 189-224 y "Heterocyclic Chemistry", T. L. Gilchrist, 2^{da} ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282.

El término "temperatura de la habitación" y "temperatura ambiente" significaría, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25 °C.

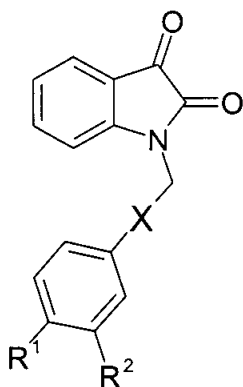
20 El término "temperatura elevada" significará, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 50 y 150 °C.

Esquemas**Esquema 1****Esquema 2**

Esquema 3

Una realización de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de los
 5 compuestos de fórmula I, donde R^1 , R^2 y X son como los definidos aquí anteriormente, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III



10

III

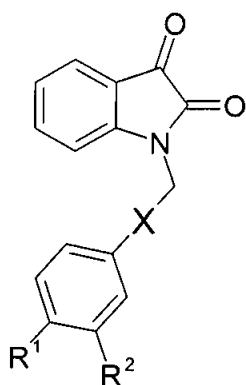
i) con KCN y $(NH_4)_2CO_3$ a elevada temperatura en un solvente adecuado,
 y posteriormente de manera opcional:

- ii) convertir el compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I; y/o
- iii) eliminar cualquier grupo protector; y/o
- iv) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 Una realización de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de un enantiómero de fórmula II, donde R^1 , R^2 y X son como los definidos aquí anteriormente, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III

10



III

- i) con KCN y $(NH_4)_2CO_3$ a temperatura elevada en un solvente adecuado,
- y posteriormente separación de dicho enantiómero de la mezcla racémica por
- 15 cromatografía de líquidos supercríticos.

Productos intermedios

Una realización adicional de la invención se relaciona con compuestos seleccionados del grupo que consiste de

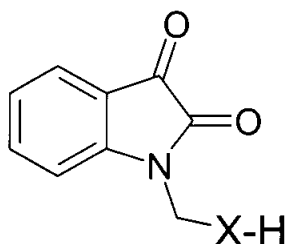
- 20 1-Alil-1H-indol-2,3-diona
- 1-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona
- 1-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-1H-indol-2,3-diona
- 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona
- 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-1H-indol-2,3-diona

los cuales pueden ser usados como productos intermedios en la preparación de los compuestos adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por VR1, especialmente para su uso como productos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula I y/o enantiómeros de fórmula II.

5

Una realización de la invención se relaciona con un proceso para la preparación de los productos intermedios de fórmula III, donde R^1 , R^2 y X son como los definidos aquí anteriormente, que comprende:

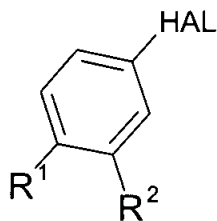
10 Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula IV



IV

con

15



donde HAL es un átomo de halógeno, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en un solvente adecuado,

20 y posteriormente de manera opcional:

ii) convertir el producto intermedio de fórmula III en otro producto intermedio de fórmula III; y/o

iii) eliminar cualquier grupo protector.

Composición farmacéutica

De acuerdo con una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I y/o el enantiómero de fórmula II, o sales de los mismos, en asociación con uno o más excipientes, portadores inertes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como una tableta, píldora, jarabe, polvo, gránulo o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para la administración tópica por ejemplo como una pomada, parche o crema o para la administración rectal por ejemplo como un supositorio o para inhalación.

En general las composiciones anteriores pueden ser preparadas de una manera convencional usando uno o más excipientes convencionales, portadores inertes y/o diluyentes farmacéuticos aceptables. Dosis diarias adecuadas de los compuestos de fórmula I y/o del enantiómero de fórmula II en el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, son aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración peroral y alrededor de 0.001 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral.

La dosis diaria típica del ingrediente activo varía dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores como la indicación relevante, la severidad de la enfermedad que está siendo tratada, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y el compuesto particular que está siendo usado, y puede ser determinada por un médico.

Uso médico

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en terapia. Los compuestos y enantiómeros de la invención, o sales de los mismos, así como sus metabolitos activos correspondientes, exhiben un alto grado de potencia y selectividad por

los grupos del receptor vanilloide 1 (VR1) individuales. Correspondientemente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la activación excitatoria del receptor vanilloide 1 (VR1).

- 5 Los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibidor del VR1 en mamíferos, incluyendo el hombre.

Los VR1 son altamente expresados en el sistema nervioso periférico y en otros tejidos. De esta manera, se espera que los compuestos y enantiómeros de la invención sean bien
10 adecuados para el tratamiento de los trastornos mediados por el VR1.

Los compuestos y enantiómeros de la invención se espera que sean adecuados para el tratamiento del dolor agudo y crónico, el dolor neuropático agudo y crónico y el dolor inflamatorio agudo y crónico.

15 Ejemplos de tal trastorno pueden ser seleccionados del grupo que comprende el dolor lumbar, el dolor postoperatorio, los dolores viscerales como el dolor pélvico crónico y similares.

20 Los compuestos de la invención se espera también que sean adecuados para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

Otros trastornos relevantes pueden ser seleccionados del grupo que comprende la cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y el dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, 25 esclerosis múltiple, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y neuropatía por VIH.

Trastornos relevantes adicionales pueden ser seleccionados del grupo que comprende la 30 enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y pancreatitis.

Otros trastornos relevantes están relacionados con las enfermedades respiratorias y pueden ser seleccionados del grupo que comprende el asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

5 AÚN otros trastornos relevantes son la obesidad y las enfermedades o trastornos relacionados con la obesidad, y la migraña.

10 En una realización la obesidad o las enfermedades o trastornos relacionados con la obesidad son seleccionadas de las siguientes: enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer y trastornos reproductivos.

15 El(los) inhibidor(es) del VR1 puede(n) ser administrado(s) por una vía oral o inhalados. La enfermedad respiratoria puede ser una enfermedad aguda y crónica y puede estar relacionada con infección(es) y/o exposición a la contaminación ambiental y/o a productos irritantes.

20 Los compuestos y enantiómeros de la invención pueden también ser usados como antitoxina para tratar la (sobre-) exposición a activadores del VR1 como la capsaicina, gas lacrimógeno, ácidos o calor. Con relación al calor, hay un uso potencial para los antagonistas del VR1 en el dolor inducido por quemaduras (de sol), o el dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.

25 Los compuestos pueden además ser usados para el tratamiento de la tolerancia a los activadores del VR1. Una realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos.

30 Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento de trastornos mediados por el VR1.

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

5

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

10 Aún otra realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

15 Aún una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.

20 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio y dolores viscerales como el dolor pélvico crónico.

25 Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento de la cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y el dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y neuropatía por VIH.

30

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos

para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofagal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y pancreatitis.

Aún una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como medicamentos para el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas del grupo que comprende el asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad del pulmón obstructiva crónica y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

10

Una realización de la invención se relaciona con el uso de los compuestos y enantiómeros de la invención como los definidos aquí anteriormente, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos mediados por el VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias, y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente.

15

Otra realización de la invención se relaciona con un método de tratamiento de los trastornos mediados por el VR1 y trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias, y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre que necesita de ese tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto y/o enantiómero de la invención, como los definidos aquí anteriormente.

20

Una realización adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o enantiómero de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias, y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente.

25

30

80

En el contexto de la presente especificación, el término “terapia” y “tratamiento” incluye la prevención y profilaxis, a menos que haya indicaciones específicas en contrario. Los términos “tratar”, “terapéutico” y “terapéuticamente” deben ser interpretados en correspondencia.

En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término “inhibidor” y “antagonista” significa un compuesto que por cualquier medio, parcialmente o completamente, bloquea el paso de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el ligando.

El término “trastorno”, a menos que se especifique lo contrario, significa cualquier condición y enfermedad asociada con la actividad del receptor vanilloide.

15 Uso No- Médico

En adición a su uso en medicina terapéutica, los compuestos y enantiómeros de la invención, o sales de los mismos, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con el VR1 en animales de laboratorio tal como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Ejemplos

La invención será ahora ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

25

Métodos generales

La invención será ahora ilustrada por los siguientes Ejemplos en los cuales, generalmente:

(i) las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente o de la habitación, *es decir* en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a menos que se establezca otra cosa;

30

(ii) las evaporaciones fueron llevadas a cabo por evaporación rotatoria *al vacío* y

BA

procedimientos de estimulación fueron llevados a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;

(iii) Los espectros ^1H NMR fueron registrados en un Bruker a 400 MHz. Los espectros de masa fueron registrados utilizando electrospray (LC-MS; LC: Waters 2790, columna XTerra MS C_8 2.5 μm 2.1X30 mm, gradiente del buffer $\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}:\text{CH}_3\text{CN}+0.04\%\text{TFA}$, MS: micromasa ZMD// buffer de acetato de amonio) técnicas de ionización;

(iv) rendimientos, donde estén presentes, no son necesariamente el máximo alcanzable;

10 (v) las siguientes abreviaturas han sido usadas:

	alloc	aliloxycarbonil
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
15	DMAP	dimetilaminopiridina
	EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
20	LC	cromatografía líquida
	MsCl	metanosulfonil cloruro
	MS	espectroscopía de masas
	ret. time	tiempo de retención
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano
	DMF	dimetilformamida
	TMEDA	tetrametiletilenodiamina
	EtOAc	etil acetato
	BuLi	Butil litio
30	TMEDA	tetrametiletilenodiamina

PRODUCTO INTERMEDIO 1: 1-Alil-1*H*-indol-2,3-diona

Isatin (10.102 g, 68.7 mmol) fue disuelto en 100 mL de DMF seco, y Cs₂CO₃ (24.609 g, 75.5 mmol) fue añadido. A la suspensión púrpura-marrón resultante fue añadido alil bromuro (7.2 mL, 83 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h.

5 La mezcla turbia naranja-marrón resultante fue concentrada *al vacío*, y el residuo fue particionado entre EtOAc (160 mL) y agua (80 mL). Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con EtOAc adicional (2 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas *al vacío*. Al residuo fueron añadidos 300 mL de hexanos. La mezcla fue calentada hasta 70 °C con un baño de agua, y

10 EtOAc fue añadido hasta que el compuesto se convirtió en solución (aprox. 80 mL de EtOAc). Una pequeña cantidad de material rojo insoluble fue eliminado, y luego la solución se dejó enfriar. Los cristales rojos resultantes fueron filtrados, lavados con 3 x 30 mL de hexanos, y luego secados al vacío para proporcionar el compuesto del título (11.740 g, 91%). ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 4.36 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 5.26 –

15 5.34 (m, 2 H), 5.78 – 5.88 (m, 1 H), 6.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (td, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 188.

PRODUCTO INTERMEDIO 2: 1-[(2*E*)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1*H*-indol-2,3-diona

20 Una mezcla de 1-alil-1*H*-indol-2,3-diona (1.00 g, 5.34 mmol), Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ (0.0819 g, 0.16 mmol), 1,2-dicloro-4-yodobenceno (1.458 g, 5.34 mmol), tolueno seco (10 mL), y *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (1.23 mL, 5.86 mmol) en un tubo sellado secado al horno bajo una atmósfera de N₂ fue calentada durante 16 h a 80 °C. La reacción fue enfriada, diluida con CH₂Cl₂, y cargada directamente en una columna en gel de sílice que

25 había sido empaquetada con CH₂Cl₂. La columna fue eluida con un gradiente de 100% CH₂Cl₂ a 95:5 CH₂Cl₂:EtOAc. Las fracciones apropiadas fueron combinadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (1.489 g, 84%). ¹H NMR (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 4.52 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H), 6.19 (dt, *J*=15.9, 5.9 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.09 – 7.20 (m, 2 H), 7.37 (d, *J*=8.2 Hz,

30 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H).

PRODUCTO INTERMEDIO 3: 1-[(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona

Seis tubos sellados secados al horno separados fueron cargados con 1-alil-1H-indol-2,3-diona (0.100 g, 0.534 mmol), Pd(P(t-Bu)₃)₂ (0.0082 g, 0.016 mmol), 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (0.139 g, 0.536 mmol), tolueno seco (1 mL), y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0.12 mL, 0.57 mmol) bajo una atmósfera de N₂. Los tubos fueron calentados durante 16 h a 80 °C en un baño de aceite, y luego las reacciones fueron enfriadas y concentradas *al vacío*. El material crudo fue usado en el paso subsiguiente.

10

PRODUCTO INTERMEDIO 4: 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona

A una solución de isatin (200 mg, 1.36 mmol) en DMF (5 mL) fue añadido carbonato de cesio (487 mg, 1.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos. Propargil bromuro (243 µL, 1.63 mmol) fue luego añadido. La reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, concentrada *al vacío*, disuelta en EtOAc y lavada con NaHCO_{3(ac)} (1x) saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x) adicional. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas *al vacío*. La purificación adicional del residuo no fue necesaria. El compuesto del título fue obtenido como un sólido naranja (255 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (t, J = 2.54 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 2.54 Hz, 2H), 7.12 – 7.15 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 7.52, 0.78 Hz, 1H), 7.63 – 7.68 (m, 2H).

20

PRODUCTO INTERMEDIO 5: 1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-1H-indol-2,3-diona

25

A una mezcla de 1-prop-2-in-1-il-1H-indol-2,3-diona (190 mg, 1.03 mmol), 1,2-dicloro-4-yodobenceno (420 mg, 1.54 mmol), yoduro de cobre(I) (11.0 mg, 0.06 mmol) y trifenilfosfina (40.0 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificado (24 mL) fue añadido trietilamina (307 µL, 2.15 mmol). La reacción fue agitada durante 5 minutos y Pd(OAc)₂ (13.0 mg, 0.06 mmol) fue luego añadido. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante

30

2 días, concentrada *al vacío*, disuelta en EtOAc y lavada con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$ (1x) saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2x) adicional. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 35% EtOAc/Hexanos a 75% EtOAc/Hexanos, para dar el compuesto del título como un sólido naranja con 90% de pureza (375 mg, rendimiento cuantitativo). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 4.82 (s, 2H), 7.18 (dt, $J = 7.52, 0.78$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.40, 1.95$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.42, 0.78$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.70 – 7.75 (m, 2H).

COMPUESTO 1: 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Cuatro reacciones idénticas fueron preparadas. Para cada reacción, 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1H-indol-2,3-diona (200 mg, 0.602 mmol) fue disuelto en 5 mL de N,N-dimetilacetamida (5 mL) en un tubo sellado. Carbonato de amonio (0.555 g, 5.78 mmol) fue añadido, seguido por una solución de KCN (0.0470 g, 0.722 mmol) en agua (5 mL). Los tubos fueron sellados y luego calentados hasta 100 °C en un baño de aceite durante 2 h. Las reacciones cambiaron de rojo a púrpura profundo a amarillo durante el curso de la reacción. Las reacciones fueron enfriadas y luego concentradas *al vacío*. Cada reacción fue tomada en EtOAc (5 mL) y agua (5 mL). Las 4 reacciones fueron pasadas a través de una columna Varian ChemElut CE1020, y la columna fue enjuagada con EtOAc adicional (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos fueron concentrados *al vacío*, y el residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (1:2 Hexanos:EtOAc) para dar el compuesto del título (0.7075 g, 73%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{METANOL}-\text{D}_4$) δ ppm 4.45 – 4.53 (m, 1 H), 4.57 – 4.66 (m, 1 H), 6.35 (dt, $J = 16.1, 5.1$ Hz, 1 H), 6.59 (dt, $J = 16.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.17 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H). MS (APPI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 402$. Anal. Calcul para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$: C, 56.74; H, 3.26; N, 10.45. Encontrado: C, 56.64; H, 3.26; N, 10.27.

85

Los enantiómeros individuales de 1'-[(2*E*)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'*H*)-triona fueron obtenidos a través de la separación de la mezcla racémica (214 mg) por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un soporte sólido quirral usando un sistema SFC Berger Multigram II (Mettler Toledo) (condiciones SFC: 50% Etanol/eluyente CO₂, columna de SFC CHIRALCEL[®] OD (Chiral Technologies), 21 x 250 mm, 10 micrones, flujo 50 mL/min. Detector UV de longitud de onda variable 254 ó 280 nm, corrida 6 minutos.) Las purezas enantioméricas fueron determinadas por SFC en un soporte sólido quirral usando un sistema SFC Berger Analytix/MS (Mettler Toledo) (condiciones SFC: 50% Etanol/eluyente CO₂, columna de SFC CHIRALCEL[®] OD (Chiral Technologies), 4.6 x 250mm, 5 micrones, flujo 2.2 mL/min. Arreglo del diodo UV, detector MS, corrida 6 minutos). Rendimiento: 80.7 mg (38%) del primer enantiómero de elución, 80.0 mg (37%) del segundo enantiómero de elución. Los nombres IUPAC de los enantiómeros fueron generados usando el software ACD/Name (ACD/Labs 7.00 Release Product version: 7.07, elaborado: 16 Jul 2003).

15

ENANTIÓMERO 1A: (4*S*)-1'-[(2*E*)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'*H*)-triona

Primer enantiómero de elución: Tiempo de retención = 2.46 min, e.e. >99%, $[\alpha]_D^{22} = +16.8$ (c 0.959 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 4.44 – 4.53 (m, 1 H), 4.57 – 4.65 (m, 1 H), 6.35 (dt, *J*=16.1, 4.9 Hz, 1 H), 6.58 (dt, *J*=16.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (td, *J*=7.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 – 7.39 (m, 1 H), 7.38 – 7.45 (m, 2 H), 7.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H). MS (APPI) (M+H)⁺ = 402.

20

La configuración absoluta de este enantiómero es determinada por cristalografía de rayos X.

25

ENANTIÓMERO 1B: (4*R*)-1'-[(2*E*)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'*H*)-triona

Segundo enantiómero de elución: Tiempo de retención = 4.21 min, e.e. >99%, $[\alpha]_D^{22} = -15.0$ (c 0.908 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 4.44 – 4.53 (m, 1 H), 4.56 – 4.65 (m, 1 H), 6.35 (dt, *J*=16.0, 5.1 Hz, 1 H), 6.58 (dt, *J*=16.1,

30

1.5 Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.17 (td, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.35 – 7.39 (m, 1 H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H), 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H). MS (APPI) $(M+H)^+ = 402$.

La configuración absoluta de este enantiómero fue determinada por cristalografía de rayos X.

COMPUESTO 2: 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Seis tubos de 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-1H-indol-2,3-diona crudo fueron tratados de manera idéntica. El material en cada tubo fue disuelto en N,N-dimetilacetamida (4.4 mL). Carbonato de amonio (0.493 g, 5.13 mmol) fue añadido a cada tubo, seguido por una solución de KCN (0.0417 g, 0.640 mmol) en agua (4.4 mL). Los tubos fueron sellados y luego calentados hasta 100 °C en un baño de aceite durante 3 h. Las reacciones fueron enfriadas y luego concentradas *al vacío*. Cada reacción fue tomada en EtOAc (8 mL) y agua (5 mL), y luego pasada a través de una columna Varian ChemElut CE1005. Las columnas fueron enjuagadas con EtOAc adicional (2 x 8 mL) y los extractos orgánicos fueron concentrados *al vacío*. El residuo fue purificado por LC/MS de escala preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (0.2834 g, 20% durante 2 pasos) como un sólido ligeramente naranja a continuación de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4.48 – 4.59 (m, 2 H), 6.52 (dt, $J=16.2, 4.8$ Hz, 1 H), 6.58 – 6.65 (m, 1 H), 7.10 – 7.18 (m, 2 H), 7.38 – 7.45 (m, 2 H), 7.64 – 7.68 (m, 1 H), 7.71 – 7.81 (m, 2 H), 8.68 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 11.43 (s, 1 H). MS (APPI) $(M+H)^+ = 436$.

Los enantiómeros individuales de 1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona fueron obtenidos a través de la separación de la mezcla racémica (19.96 g) por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un soporte sólido quiral usando un sistema Novasep SFC SuperSep 50 (Novasep, Inc.) (condiciones SFC: 30% Metanol/eluyente CO_2 , columna de SFC CHIRALCEL® OD-H (Chiral Technologies, Inc), 3 x 25 cm, 5 micrones, tasa de flujo 150

BT

mL/min. Detector UV de longitud de onda variable 230 nm, corrida 5 minutos.) Las purzas enantioméricas fueron determinadas por SFC en un soporte sólido quirral usando un sistema SFC Berger (Mettler Toledo) (condiciones SFC: 30% Metanol/eluyente CO₂, columna de SFC CHIRALCEL[®] OD-H (Chiral Technologies, Inc), 4.6 x 250 mm, 5
5 micrones, tasa de flujo 2 mL/min. Detector UV de longitud de onda variable 220 nm, corrida 9 minutos.) Rendimiento: 45% del primer enantiómero de elución y 42% del segundo enantiómero de elución. Los nombres IUPAC de los enantiómeros fueron generados usando el software ACD/Name (ACD/Labs 7.00 Release Product version: 7.07, elaborado: 16 Jul 2003).

10

ENANTIÓMERO 2A: (4S)-1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Primer enantiómero de elución: Tiempo de retención = 4.29 min, e.e. >99%, $[\alpha]_D^{22} = +16.8$ (c 1.03 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.53 (d, J=4.5 Hz, 2
15 H), 6.52 (dt, J=16.2, 4.8 Hz, 1 H), 6.58 – 6.67 (m, 1 H), 7.09 – 7.19 (m, 2 H), 7.37 – 7.46 (m, 2 H), 7.63 – 7.69 (m, 1 H), 7.71 – 7.76 (m, 1 H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 11.43 (s, 1 H). MS (APPI) (M+H)⁺ = 436.

La configuración absoluta de este enantiómero es determinada por cristalografía de rayos X.

20

ENANTIÓMERO 2B: (4R)-1'-{(2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Segundo enantiómero de elución: Tiempo de retención = 5.92 min, e.e. >98%, $[\alpha]_D^{22} = -15.6$ (c 1.33 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.53
25 (d, J=4.5 Hz, 2 H), 6.52 (dt, J=16.2, 4.8 Hz, 1 H), 6.58 – 6.66 (m, 1 H), 7.09 – 7.19 (m, 2 H), 7.37 – 7.46 (m, 2 H), 7.63 – 7.68 (m, 1 H), 7.70 – 7.76 (m, 1 H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 11.43 (s, 1 H). MS (APPI) (M+H)⁺ = 436.

La configuración absoluta de este enantiómero es determinada por cristalografía de rayos X.

30

88

COMPUESTO 3: 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Una mezcla del Producto intermedio 5 (50 mg, 0.15 mmol), cianuro de potasio (12 mg, 0.18 mmol), y carbonato de amonio (140 mg, 1.45 mmol) en 1:1 MeOH:H₂O (2.5 mL) fue
5 calentada a 100 °C durante 6 horas. La reacción fue luego enfriada, concentrada *al vacío* para eliminar el MeOH, diluida con EtOAc y lavada con H₂O (1x). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc adicional (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (gradiente 50–80% CH₃CN en H₂O conteniendo 0.1%
10 de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (2 mg, 3% rendimiento) como su sal de TFA. Este material fue liofilizado a partir de CH₃CN/H₂O para producir un sólido amarillo pálido. Pureza (HPLC): 95% (215 nm), 94% (254 nm); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.82 – 4.93 (m, 2H), 7.17 (dt, J = 7.57, 0.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.30, 2.05 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.42, 0.78 Hz, 1H), 7.49 (dt, J =
15 7.76, 1.27 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H). Encontrado: C, 57.05; H, 2.75; N, 10.55. C₁₉H₁₁N₃O₃Cl₂ tiene C, 57.02; H, 2.77; N, 10.50 %.

Los enantiómeros individuales de 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona fueron obtenidos a través de la
20 separación de la mezcla racémica (200 mg) por cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) en un soporte sólido quiral usando un sistema Berger SFC Multigram II (Mettler Toledo) (condiciones SFC: 50% Etanol/eluyente CO₂, columna de SFC ChiralCel OD (Chiral Technologies), 21 x 250 mm, 10 micrones, flujo 50 mL/min. Detector UV de
25 longitud de onda variable 254 ó 280 nm, corrida 6 minutos.) Las purezas enantioméricas fueron determinadas por SFC en un soporte sólido quiral usando un sistema SFC Berger Analytix/MS (Mettler Toledo) (condiciones SFC: 50% Etanol/eluyente CO₂, columna de SFC ChiralCel OD (Chiral Technologies), 4.6 x 250mm, 5 micrones, flujo 2.2 mL/min. Arreglo de diodos UV, detector MS, corrida 6 minutos). Rendimiento: 83 mg (42%) del
30 primer enantiómero de elución, 82 mg (41%) del segundo enantiómero de elución. Los

nombres IUPAC de los enantiómeros fueron generados usando el software ACD/Name (ACD/Labs 7.00 Release Product version: 7.07, elaborado: 16 Jul 2003).

ENANTIÓMERO 3A: (4S)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Primer enantiómero de elución: Tiempo de retención = 3.19 min, e.e. >99%, $[\alpha]_D^{22} = +72.8$ (c 1.00 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.74 – 4.88 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 7.57, 0.88 Hz, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.52, 0.68 Hz, 1H), 7.45 – 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.76 Hz, 1H). MS (APPI) (M+H)⁺ = 400.

La configuración absoluta de este enantiómero es determinada por cristalografía de rayos X.

ENANTIÓMERO 3B: (4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona

Segundo enantiómero de elución: Tiempo de retención = 4.47 min, e.e. >99%, $[\alpha]_D^{22} = -75.1$ (c 1.03 g/100 mL, CD₃OD), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.74 – 4.87 (m, 2H), 7.17 – 7.22 (m, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 7.35 – 7.38 (m, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.76 Hz, 1H). MS (APPI) (M+H)⁺ = 400.

La configuración absoluta de este enantiómero es determinada por cristalografía de rayos X.

Farmacología

Ensayo de tamizado hVR1 FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica)

Las células CHO transfectadas, que expresan establemente hVR1 (15,000 células/pocillos) son sembradas en 50 µL del medio en una placa 384 de fondo claro negro (Greiner) y cultivadas en un incubador humidificado (37°C, 2% CO₂), 24–30 horas antes del experimento.

Posteriormente, el medio es eliminado de la placa de células por inversión y 2 µM de Fluo-4 es añadido usando un dispensador multidrops (LabSystems). Después de 40 min de

incubación con tinte en la oscuridad a 37°C y 2% de CO₂, el tinte extracelular presente es lavado usando un EMBLA (Scatron), abandonando las células en 40 µL del buffer de ensayo (1 X HBSS, 10 mM D-Glucosa, 1 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 X 7.5% NaHCO₃ y 2.5 mM Probenecid).

5

Protocolo de determinación de IC₅₀ – Ensayo FLIPR

Para las determinaciones de IC₅₀ la fluorescencia es leída usando el filtro FLIPR 1 (em 520–545 nM). Un registro de línea base celular es tomado cada 30 segundos, seguido de una adición de 20 µL de 10 concentraciones medias logarítmicas tituladas del compuesto de prueba, produciendo una concentración celular que oscila de 3 µM a 0.1 nM. El dato es recogido cada 2 segundos durante otros 5 min antes de la adición de una solución agonista del VR1: tanto 50 nM solución de capsaicina o buffer MES (2-[N-morfolino] ácido etanosulfónico) (pH 5.2), mediante el pipeteador FLIPR. El FLIPR continua recogiendo datos durante otros 4 min. Los compuestos que tienen propiedades antagonistas contra el hVR1 inhibirán el aumento en calcio intracelular en respuesta a la adición de capsaicina. Esto correspondientemente conduciendo a una reducción en la señal de fluorescencia y proporcionando una lectura de fluorescencia reducida, comparada con controles buffer, sin compuesto. El dato es exportado por el programa FLIPR como una suma de fluorescencia calculada bajo la curva con la adición de capsaicina. Los datos de inhibición máxima, pendiente de la colina e IC₅₀ para cada compuesto son generados.

25

Una determinación de la actividad aldosa reductasa comparativa fue llevada a cabo por la compañía MDS Pharma Services – Taiwan Ltd; los resultados de ese estudio son establecidos en la Tabla 1 a continuación.

Lista de abreviaturas

VR1	receptor vanilloide 1
IBS	síndrome del intestino irritable
IBD	enfermedad inflamatoria del intestino
GERD	enfermedad de reflujo gastroesofagal

30

HEPES 4-(2-Hidroxietil)piperazina-1-ácido etanosulfónico

Resultados

Los valores IC₅₀ típicos medidos en los ensayos descritos anteriormente son 10 µM o
5 menos. En un aspecto de la invención IC₅₀ está por debajo de 3000 nM. En otro aspecto de la invención IC₅₀ está por debajo 1000 nM.

Tabla 1.

Resultados a partir de del FLIPR hVR1 y una determinación de la actividad aldosa
10 reductasa comparativa

Ejemplo No.	IC ₅₀ (VR1 humano, capsaicina) nM	IC ₅₀ (aldosa reductasa) nM
Enantiómero 1A	10000 nM	25 nM
Enantiómero 1B	43 nM	758 nM
Enantiómero 2A	3850 nM	33 nM
Enantiómero 2B	241 nM	3300 nM
Enantiómero 3A	15454 nM	72.3 nM
Enantiómero 3B	881 nM	983 nM

Pruebas biológicas

Las propiedades farmacológicas *in vivo* de la presente invención han sido determinadas
usando dos modelos inflamatorios sensitivos NSAID clásicos, el modelo de la Carragenina
15 y el modelo del Adyuvante Completo de Freund (FCA).

En el primero, Carragenina-lambda (polisacárido derivado de algas, tipo IV, 100µl, de
Sigma-Aldrich), disuelto en solución salina estéril 0.9% a una concentración de 1%, y en
el último FCA (25µl, de Sigma-Aldrich, (1ml de FCA contiene 1mg de mycobacterium
20 tuberculosis caliente muerto y seco, 0.85 ml de aceite mineral y 0.15ml manida monooleato, cf. Nagakura y otros en *Journal of Pharmacology and Experimental*

Therapeutics, 2003; 306(2):490–497)) es inyectada en el espacio subcutáneo bajo la superficie plantar (intra–plantar; i.pl.) de la pata trasera izquierda de la rata. Esto crea una respuesta inflamatoria, con edema, enrojecimiento, e hiperalgesia acompañante. La hiperalgesia por calor (y mecánica) es completamente desarrollada a las 3 horas por la carragenina, y permanece estable durante 6 horas, mientras que FCA es completamente desarrollado a las 24h y permanece estable por semanas. Para evaluar el grado de hiperalgesia, la prueba plantar con calor fue escogida, ya que es un punto terminal robusto, consistente, y reproducible (basado en el método de Hargreaves de evaluación de la nocicepción, cf. *Pain*, 1988; 32(1):77–88). Las ratas son colocadas en cajas de plexiglass individuales en una superficie de vidrio, que es mantenida a 30°C, y una fuente de calor (tasa de aumento del calor: ~1.1 °C/s) es enfocada en la superficie plantar de la pata afectada. El tiempo desde el inicio del calor hasta que el animal retira la pata es registrado. Una disminución en la Latencia de Retiro de la Pata (PWL) en relación a los animales naïve indica un estado de hiperalgesia.

El grado de inversión de la hiperalgesia es medido por la capacidad del compuesto de retornar la PWL a niveles normales. (4*R*)–1'–[(2*E*)–3–(3,4–diclorofenil)prop–2–en–1–il]–2*H*,5*H*–espiro[imidazolidina–4,3'–indol]–2,2',5(1'*H*)–triona (= Enantiómero 1*B*) fue oralmente administrado durante la fase de inflamación establecida y probada *tsu* *T*_{max}. La PWL de cada animal es medida dos veces, y el promedio de los dos es tomado como la respuesta. Las respuestas de todos los animales dentro de un grupo dado son luego promediadas, y la Desviación Estándar y Error Estándar del Promedio (SEM) son calculados para cada grupo. El dato es expresado como promedio ± SEM. La significación estadística es evaluada con una prueba–*T* para la comparación entre los grupos naïve y tratados, y ANOVA de Una Vía seguido por comparaciones múltiples de Holm–Sidak contra la prueba del grupo control (vehículo) para la efectividad del fármaco. El nivel de significación estadística es establecido a $p < 0.05$. GraphPad Prism® versión 4 es usado para el análisis de regresión no–lineal (usando el modelo de la ecuación sigmoideal de pendiente variable) de los datos en bruto para calcular la ED₅₀, EC₅₀, EC₈₀, y E_{max}.

Antes de cualquier manipulación, las ratas (150–175g, Charles River, St. Constant, Canadá) fueron alojadas en grupos de 7–9 en una habitación con temperatura controlada (22±1.5°C, 30–80% humedad, ciclo luz/oscuridad de 12h) y fueron aclimatadas en las facilidades del animal durante al menos un día antes del uso. Todos los protocolos experimentales son aprobados por el Comité de Cuidado del Animal de AstraZeneca. Los experimentos son realizados durante la fase de luz del ciclo, las habitaciones son iluminadas a una intensidad de 300 lux. Los animales tenían comida y agua sin limitación.

La eficacia y potencia *in vivo* del compuesto probado en el dolor nociceptivo son resumidas en la Tabla 2 a continuación. El compuesto probado es potente y efectivo en invertir la hiperalgesia por calor inducida por carragenina y FCA.

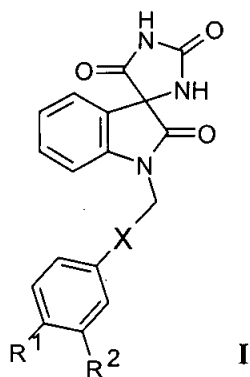
Tabla 2. Eficacia y Potencia en el modelo *in vivo* de carragenina y FCA

Compuesto probado: (4 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>E</i>)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1' <i>H</i>)-triona		
	Modelo de carragenina	Modelo FCA
ED50 (μmol/kg)	10.6	52.8
EC50 (μM)	4.8	24
E _{max} observada (%)	76	100
E _{max} Extrapolada (%)	88	>100
EC80 (μM)	10.7	100

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
BAJO EL ARTÍCULO
34 / PCT**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

5 X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

10 2. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

3. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es cloro o fluoro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

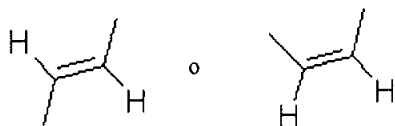
15

4. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es cloro.

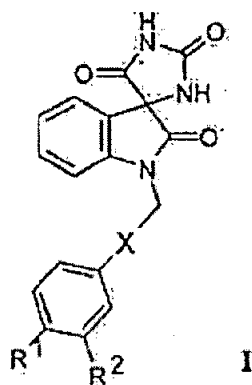
5. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son cloro.

20

6. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es



7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es etinil.
8. Una sal de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 5 9. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, la cual es una sal farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de
- 10 1'-[(2*E*)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'*H*)-triona y
- 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2*H*,5*H*-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'*H*)-triona.
- 15 11. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento.
12. Uso de un compuesto que tiene la formula I:



- 20 donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,
 X es etenil o etinil,
 o una sal del mismo,
 en la fabricación de un medicamento,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para
5 el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

10 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

15

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y
20 síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.

25

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o
30 síntomas relacionados con dichas enfermedades.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para
5 el tratamiento de la obesidad y/o migraña.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.

10

22. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

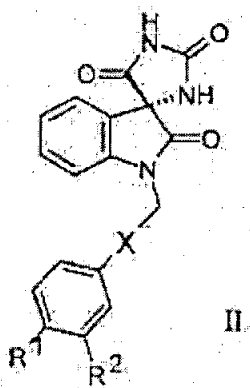
23. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluentes farmacéuticamente aceptables.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor
25 agudo y crónico tal como dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.

25. Un enantiómero solo sustancialmente puro que tiene la formula II:

30

38



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo.

5

26. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

27. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es cloro o fluoro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

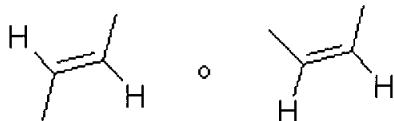
10

28. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 es cloro.

15

29. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde R^1 y R^2 son cloro.

30. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde X es



20

100

31. Un enantiómero o sal del mismo que acuerdo con la reivindicación 25, donde X es etinil.

32. Una sal de un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 25.

5

33. Una sal de acuerdo con la reivindicación 32, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

10

34. Un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 25 seleccionado del grupo que consiste de

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, y

15

(4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

35. El enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, para uso como un medicamento.

20

36. Uso de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en la fabricación de un medicamento.

25

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

30

AOA

39. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.
40. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para
5 el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.
41. El uso de acuerdo con la reivindicación 363 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta,
10 isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas
15 relacionados con dichas enfermedades.
42. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y
20 enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.
43. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
25
44. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad y/o migraña.
45. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para
30 el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de

lesiones por quemaduras.

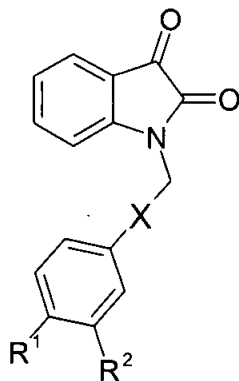
46. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de los trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34.

47. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

48. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico tal como el dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.

49. Un proceso para preparar un enantiómero de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III



III

i) con KCN y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ a elevada temperatura en un solvente adecuado, y posteriormente separación de dicho enantiómero de la mezcla racémica por cromatografía de fluido supercrítico.

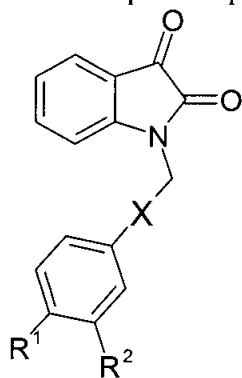
- 5 50. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de
 1-alil-1*H*-indol-2,3-diona,
 1- $\{(2E)\text{-}3\text{-}[4\text{-cloro-}3\text{-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}\}$ -1*H*-indol-2,3-diona,
 1-prop-2-in-1-il-1*H*-indol-2,3-diona, y
 1- $[3\text{-(}3,4\text{-diclorofenil)prop-2-in-1-il}]$ -1*H*-indol-2,3-diona

10

51. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 50 como productos intermedios en la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 15 52. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 57 como productos intermedios en la preparación de un enantiómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34.

53. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III

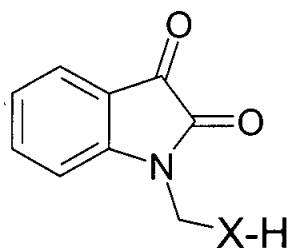


III

donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

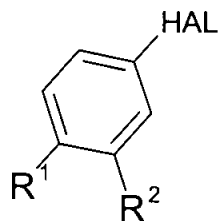
X es etenil o etinil, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula IV



IV

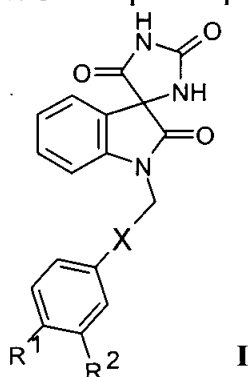
con



- 5 donde HAL es un átomo de halógeno, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en un solvente adecuado, y posteriormente de manera opcional:
- ii) convertir el producto intermedio de fórmula III en otro producto intermedio de fórmula III;
- 10 y/o
- iii) eliminar cualquier grupo protector.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

5 X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

con la condición de que no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

10 2. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

3. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es cloro o fluro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

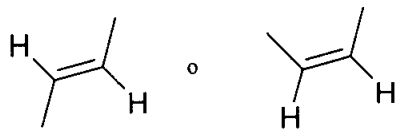
15

4. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es cloro.

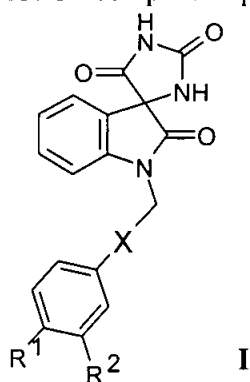
5. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son cloro.

20

6. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es



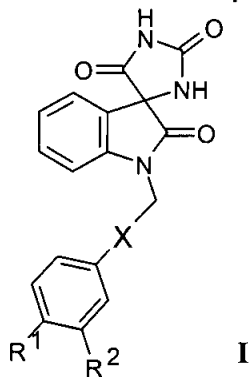
7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es etinil.
8. Una sal de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
9. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, la cual es una sal farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de
11. 1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona y
12. 1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.
13. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1.
15. Un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,
X es etenil o etinil,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1.

14. Uso de un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

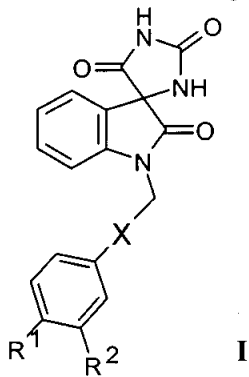
X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

en la fabricación de un medicamento,

con la condición de que el compuesto no sea 1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona en forma racémica.

15. Uso de un compuesto que tiene la fórmula I:



donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil,

o una sal del mismo,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento
5 para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

10 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

15

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y
20 síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.

25

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o
30 síntomas relacionados con dichas enfermedades.

MAD

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento
5 para el tratamiento de la obesidad y/o migraña.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.

10

26. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

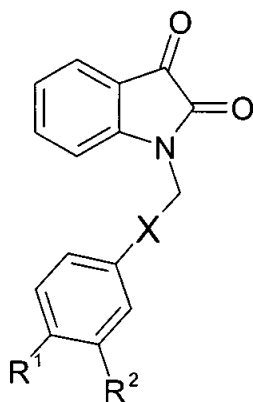
27. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluentes farmacéuticamente aceptables.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor
25 agudo y crónico tal como dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.

29. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

30 Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III

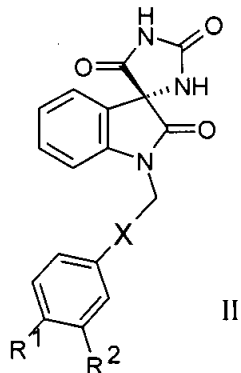
AAA



III

- i) con KCN y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ en una temperatura elevada en un solvente adecuado,
 5 y posteriormente de manera opcional:
 ii) convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I;
 y/o
 iii) eliminar cualquier grupo protector;
 y/o
 10 iv) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

30. Un enantiómero simple sustancialmente puro que tiene la fórmula II:



donde R^1 y R^2 son independientemente halo o C_{1-3} haloalquil,

- 15 X es etenil o etinil,
 o una sal del mismo.

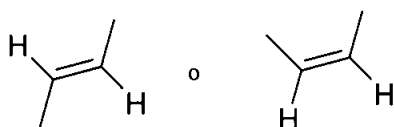
31. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde R^1 es halo y R^2 es C_{1-3} haloalquil.

32. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde R^1 es cloro o fluro y R^2 es C_{1-3} cloroalquil o C_{1-3} fluoroalquil.

33. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde R^1 es cloro.

34. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde R^1 y R^2 son cloro.

35. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde X es



36. Un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 30, donde X es etinil.

37. Una sal de un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 30.

38. Una sal de acuerdo con la reivindicación 37, la cual es una sal farmacéuticamente aceptable.

39. Un enantiómero de acuerdo con la reivindicación 30 seleccionado del grupo que consiste de

(4R)-1'-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona,

(4R)-1'-[(2E)-3-(3-cloro-4-trifluorofenil)prop-2-en-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, y

(4R)-1'-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona.

40. El enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a
5 39, para su uso como un medicamento.

41. El enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a
39, para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1.

10 42. Uso de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 30 a 39, en la fabricación de un medicamento.

43. Uso de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 30 a 39, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
15 trastornos mediados por VR1.

44. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

20 45. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

46. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.

25 47. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

48. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento
30 para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolores viscerales como el dolor

114

pélvico crónico, cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y dolor relacionado con ésta, isquémico, ciatalgia, esclerosis múltiple, artritis, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, neuropatía por VIH, enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y/o pancreatitis, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.

49. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.

50. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

51. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad y/o migraña.

52. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.

53. Un método de tratamiento de trastornos mediados por VRI y para el tratamiento de los trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y/o enfermedades respiratorias, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 39.

115

54. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 39, en asociación con uno o más portadores inertes, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

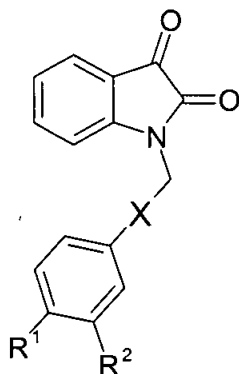
5

55. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico tal como el dolor neuropático agudo o crónico y dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o enfermedades respiratorias.

10

56. Un proceso para preparar un enantiómero de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 30, que comprende:

Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula III



15 III

i) con KCN y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ a elevada temperatura en un solvente adecuado, y posteriormente separación de dicho enantiómero de la mezcla racémica por cromatografía de líquidos supercríticos.

20 57. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

1-Alil-1*H*-indol-2,3-diona,

1-[(2*E*)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-il]-1*H*-indol-2,3-diona,

1-[(2*E*)-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il]-1*H*-indol-2,3-diona,

1-prop-2-in-1-il-1*H*-indol-2,3-diona, y

116

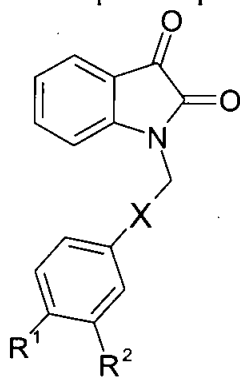
1-[3-(3,4-diclorofenil)prop-2-in-1-il]-1*H*-indol-2,3-diona

58. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 57 como productos intermedios en la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

5

59. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 57 como productos intermedios en la preparación de un enantiómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 39.

10 60. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III

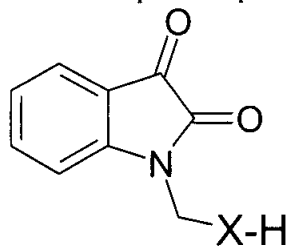


III

donde R¹ y R² son independientemente halo o C₁₋₃haloalquil,

X es etenil o etinil, que comprende:

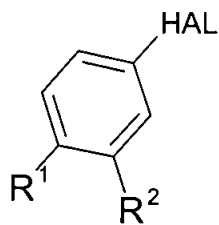
15 Reacción de un compuesto opcionalmente protegido de fórmula IV



IV

con

117

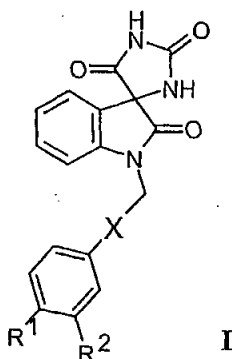


donde HAL es un átomo de halógeno, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en un solvente adecuado, y posteriormente de manera opcional:

- 5 ii) convertir el producto intermedio de fórmula III en otro producto intermedio de fórmula III;
y/o
iii) eliminar cualquier grupo protector.

CLAIMS

1. A compound having the formula I:



where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

5 or a salt thereof,

with the proviso that it is not 1'-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione in racemic form.

2. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is halo and R^2 is

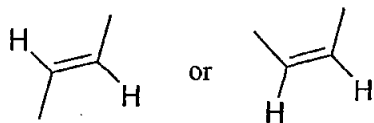
10 C_{1-3} haloalkyl.

3. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is chloro or fluoro and R^2 is C_{1-3} chloroalkyl or C_{1-3} fluoroalkyl.

15 4. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 is chloro.

5. A compound or salt thereof according to claim 1, where R^1 and R^2 are chloro.

6. A compound or salt thereof according to claim 1, where X is



20

7. A compound or salt thereof according to claim 1, where X is ethynyl.

8. A salt of a compound according to claim 1.

5

9. A salt according to claim 8, which is a pharmaceutically acceptable salt.

10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

1'-'[(2*E*)-3-(3-chloro-4-trifluorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,3'-
10 indole]-2,2',5(1'*H*)-trione and

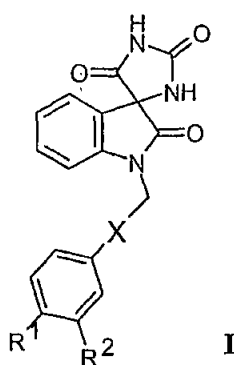
1'-'[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-
2,2',5(1'*H*)-trione.

11. A compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10, for use as a me-
15 dicament.

12. A compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10, for use as a
medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

20

13. A compound having the formula I:



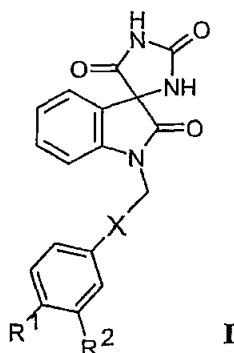
where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 for use as a medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

14. Use of a compound having the formula I:



where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

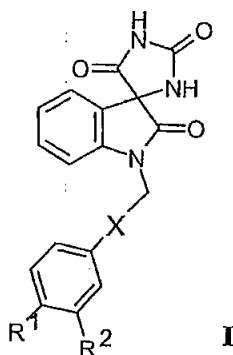
10 or a salt thereof,

in the manufacture of a medicament,

with the proviso that the compound is not 1'-[(2E)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-

2H,5H-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-2,2',5(1'H)-trione in racemic form.

15. Use of a compound having the formula I:



where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

or a salt thereof,

5 in the manufacture of a medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

16. The use according to claim 14 in the manufacture of a medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

10 17. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic pain disorders.

18. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic neuropathic pain.

15

19. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic inflammatory pain.

20 20. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic nociceptive pain.

21. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of low back pain, post-operative pain, visceral pains like chronic pelvic pain, cystitis, including interstitial cystitis and pain related thereto, ischeamic, sciatica, multiple sclerosis, arthritis, fibromyalgia, pain and other signs and symptoms associated with psoriasis, pain
5 and other signs and symptoms associated with cancer, emesis, urinary incontinence, hyperactive bladder, HIV neuropathy, gastro-esophageal reflux disease (GERD), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD) and/or pancreatitis, including signs and/or symptoms related to said diseases.
- 10 22. The use according claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma, cough, chronic obstructive lung disease, specifically chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema, lung fibrosis, and interstitial lung disease, including signs and/or symptoms related to said diseases.
- 15 23. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of respiratory diseases.
24. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of obesity and/or migraine.
- 20 25. The use according to claim 14 or 15 in the manufacture of a medicament for treatment of burn induced pain and/or inflammatory pain resulting from burn injuries.
- 25 26. A method of treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders, acute and chronic neuropathic pain and acute and chronic inflammatory pain, and/or respiratory diseases, comprising administering to a mammal, including man in need of such treatment, a therapeutically effective amount of a compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

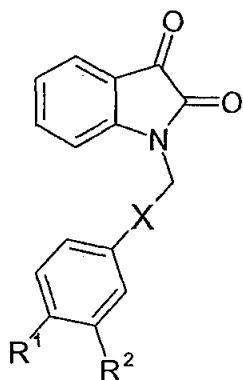
27. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound or salt thereof according to any one of claims 1 to 10, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

5

28. The pharmaceutical composition according to claim 27, for use in the treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders such as acute or chronic neuropathic pain and acute or chronic inflammatory pain; and/or respiratory diseases.

10

29. A process for preparing a compound of formula I according to claim 1, comprising:
Reaction of an optionally protected compound of formula III



15

III

i) with KCN and (NH₄)₂CO₃ in at elevated temperature in a suitable solvent, and thereafter optionally:

ii) converting a compound of the formula I into another compound of the formula I; and/or

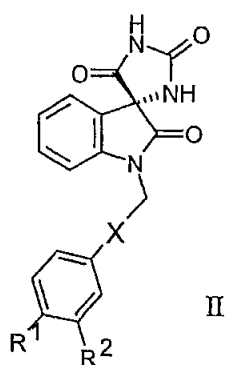
20

iii) removing any protecting groups;

and/or

iv) forming a pharmaceutically acceptable salt.

30. A substantially pure single enantiomer having the formula II:



where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

X is ethenyl or ethynyl,

or a salt thereof.

5

31. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where R^1 is halo and R^2 is C_{1-3} haloalkyl.

32. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where R^1 is chloro or fluoro and R^2 is C_{1-3} chloroalkyl or C_{1-3} fluoroalkyl.

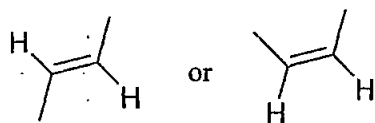
10

33. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where R^1 is chloro.

34. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where R^1 and R^2 are chloro.

15

35. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where X is



36. An enantiomer or salt thereof according to claim 30, where X is ethynyl.

20

37. A salt of an enantiomer according to claim 30.

38. A salt according to claim 37, which is a pharmaceutically acceptable salt.

5 39. An enantiomer according to claim 30 selected from the group consisting of
(4*R*)-1'-[(2*E*)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,3'-
indole]-2,2',5(1'*H*)-trione,
(4*R*)-1'-[(2*E*)-3-(3-chloro-4-trifluorophenyl)prop-2-en-1-yl]-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-
4,3'-indole]-2,2',5(1'*H*)-trione, and
10 (4*R*)-1'-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-2*H*,5*H*-spiro[imidazolidine-4,3'-indole]-
2,2',5(1'*H*)-trione.

40. The enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39, for use as a
medicament.

15

41. The enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39, for use as a
medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

20

42. Use of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39, in the
manufacture of a medicament.

43. Use of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39, in the
manufacture of a medicament for treatment of VR1 mediated disorders.

25

44. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment
of acute and chronic pain disorders.

45. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment
of acute and chronic neuropathic pain.

30

126

46. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment of acute and chronic inflammatory pain.

47. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment
5 acute and chronic nociceptive pain.

48. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment of low back pain, post-operative pain, visceral pains like chronic pelvic pain, cystitis, including interstitial cystitis and pain related thereto, ischemic, sciatica, multiple sclerosis,
10 arthritis, fibromyalgia, pain and other signs and symptoms associated with psoriasis, pain and other signs and symptoms associated with cancer, emesis, urinary incontinence, hyperactive bladder, HIV neuropathy, gastro-esophageal reflux disease (GERD), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD) and/or pancreatitis, including signs and/or symptoms related to said diseases.

15 49. The use according claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma, cough, chronic obstructive lung disease, specifically chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema, lung fibrosis, and interstitial lung disease, including signs and/or symptoms related to said diseases.

20 50. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment of respiratory diseases.

51. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment
25 of obesity and/or migraine.

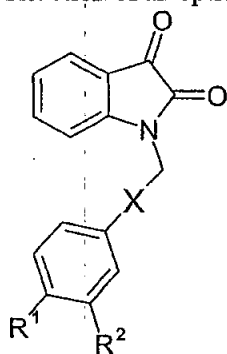
52. The use according to claim 42 or 43 in the manufacture of a medicament for treatment of burn induced pain and/or inflammatory pain resulting from burn injuries.

53. A method of treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders, acute and chronic neuropathic pain and acute and chronic inflammatory pain, and/or respiratory diseases, comprising administering to a mammal, including man in need of such treatment, a therapeutically effective amount of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39.

54. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of an enantiomer or salt thereof according to any one of claims 30 to 39, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

55. The pharmaceutical composition according to claim 54, for use in the treatment of VR1 mediated disorders and for treatment of acute and chronic pain disorders such as acute or chronic neuropathic pain and acute or chronic inflammatory pain; and/or respiratory diseases.

56. A process for preparing an enantiomer of formula II according to claim 30, comprising:
Reaction of an optionally protected compound of formula III



20 III

i) with KCN and (NH₄)₂CO₃ in elevated temperature in a suitable solvent, and thereafter separation of said enantiomer from the racemic mixture by supercritical fluid chromatography.

57. A compound selected from the group consisting of

1-Allyl-1*H*-indole-2,3-dione,

1-[(2*E*)-3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-en-1-yl]-1*H*-indole-2,3-dione,

1-[(2*E*)-3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-en-1-yl]-1*H*-indole-2,3-dione,

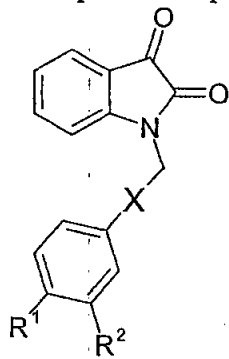
5 1-prop-2-yn-1-yl-1*H*-indole-2,3-dione, and

1-[3-(3,4-dichlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]-1*H*-indole-2,3-dione

58. Use of compounds according to claim 57 as intermediates in the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 13.

59. Use of compounds according to claim 57 as intermediates in the preparation of an enantiomer according to any one of claims 30 to 39.

60. A process for preparing a compound of formula III

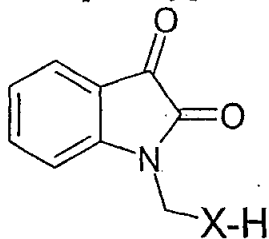


III

where R^1 and R^2 are independently halo or C_{1-3} haloalkyl,

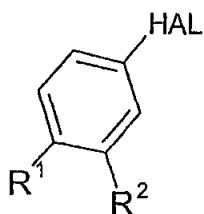
X is ethenyl or ethynyl, comprising:

Reaction of an optionally protected compound of formula IV



IV

with



- where HAL is an halogen atom, in the presence of a suitable palladium catalyst, such as
5 Pd(P(t-Bu)₃)₂ or Pd(OAc)₂, in a suitable solvent,
and thereafter optionally:
ii) converting the intermediate of formula III into another intermediate of formula III;
and/or
iii) removing any protecting groups.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077964- -00000-0000

Fecha: 2008-07-28 16:41:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 61
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Diego

Fecha

28-07-08

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

137

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

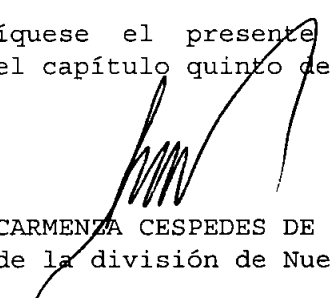
REFERENCIA	Radicación No.	8 77964
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000107
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11582

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 SET. 2008
adpall