

07

Organización
Digitalización CSA LIC. 17



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-30577

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : **"DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO
INHIBIDORES DE QUIMASA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 209/12**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **26 MAR. 2009**

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-030577- -00000-0000

Fecha 2009-03-25 16 06 05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

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: BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.

Dirección: Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142
Muenchenstein; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal y Albert-Schweitzer-Strasse
1, 79418 Schliengen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/060528

Fecha: 04/10/07

Publicación Internacional No. WO 2008/043698 A1

Fecha: 17/04/08

⑥

Título (54) “DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO INHIBIDORES DE QUIMASA”

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

13/10/06

06122239.4

⑨

Comprobante de Pago No. 09-23,194 y 09-21,995

Fecha: 25-03-09 y 19-03-09

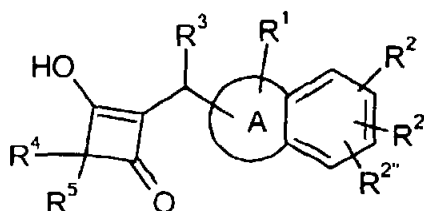
10

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, dibujo)
- ☐ 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 y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,194
FECHA : MARZO 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-030577- -00000-0000

Fecha 2009-03-25 16:06 05 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 77

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464394	25/03/2009	1,868,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTER
		TOTAL :	\$ 290,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 21,995
FECHA : MARZO 19 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	DEVOLUCION TASA			925	19/03/2009	1,299,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	250,000.00
		TOTAL :	\$ 250,000.00

SUN: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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 esta 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.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Suiza
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
- 3. Actuando en calidad de notario público
- 4. Lleva el sello del mencionado notario

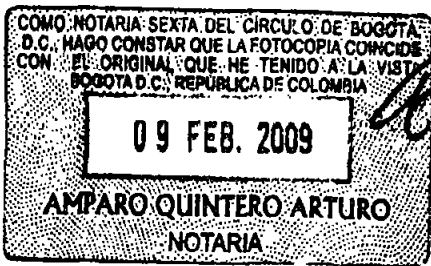
Certificado

- 5. en Basel (Basilea)
- 6. el 18 de agosto 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No 8835/13376
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de la ciudad de Basel (Basilea)
- Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

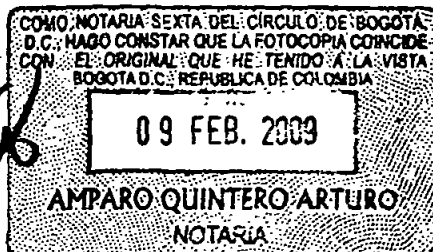
7000 SET - 3 P 12:12

258651

Plena Uncochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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, 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que 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

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

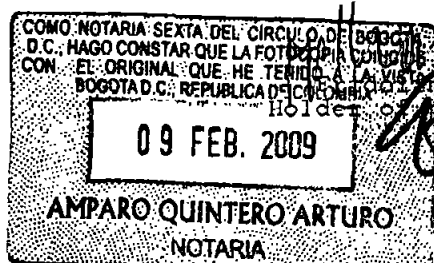
domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this *11th day of August 2009*.
F. Hoffmann-La Roche AG



Klausner
Holder of Procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien decididamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; 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 Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, 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)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

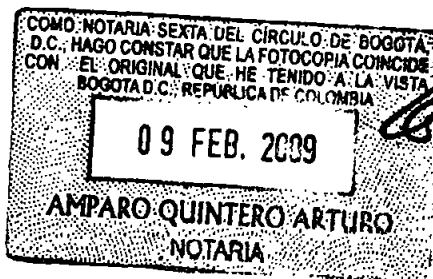
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by Dr. P. Kuch

3. in his/her function as Att. Nöcker

4. and certified by the seal of the Gemeinde

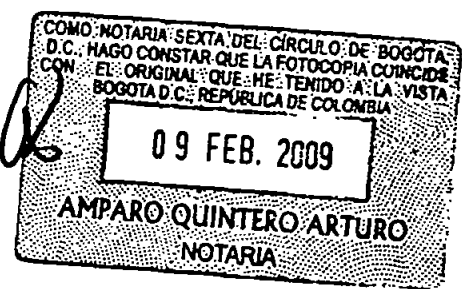
Certified, 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835 / 13 276

9. Seal/Stamp: 10. Signature: [Signature]
Notari Egg



Retiro Folio 9 Extracto

JOSE LLORED A CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

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

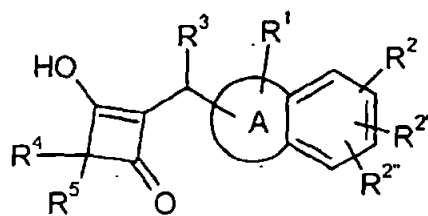
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2007/060528

ARTE FINAL (1)



(I)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION 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: 25/03/09

(51) Clasificación Internacional : C07D 209/12

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

06122239.4

13-10-06

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-05-09

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

Fecha de presentación de la solicitud: **04/10/07**

No. de solicitud **PCT/EP2007/060528**

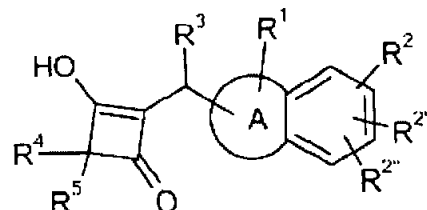
(87) Publicación internacional

Fecha: **17/04/08**

N° publicación: **WO 2008/043698 A1**

(54) Título: **"DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO INHIBIDORES DE QUIMASA"**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ X MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 25/03/09
(51) Clasificación Internacional : C07D 209/12	
(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(72) Inventor(es) BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 06122239.4
	(32) Fecha 13/10/06
	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-05-09	(87) Publicación internacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 17/04/08
Fecha de presentación de la solicitud: 04/10/07	No. Publicación : WO 2008/043698 A1
No. De solicitud PCT/EP2007/060528	



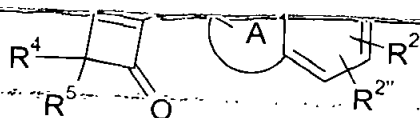
(I)

(54) Título: "DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO INHIBIDORES DE QUIMASA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que

A es un anillo fenilo o

un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, o

un anillo heterociclilo, que es un anillo monocíclico no aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N y S(O)_n, (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C, uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆

-NR'R'', -(alquilenos C₀₋₆)-NR'R'', en el que R' y R'' se eligen independientemente de entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, formilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, (cicloalquil C₃₋₇)-carbonilo

opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido y heterociclilsulfonilo opcionalmente sustituido o

-(alquilenos C₀₋₆)-OR', en el que R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, formilo o (alquil C₁₋₆)-carbonilo;

R², R^{2'} y R^{2''} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxi o alcoxi C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o C₁₋₆ alquilo; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, a menos que se defina de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos independientemente de entre el grupo formado por nitro, hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, alquil C₁₋₆, alquil-sulfonilo C₁₋₆, alquil-sulfonilo C₁₋₆, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S; los demás átomos del anillo son C; dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará situado en el anillo aromático; el término "heterociclilo" significa un resto no aromático, mono- o bicíclico, de tres a ocho átomos en el anillo; en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterociclilo opcionalmente sustituido" y "cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido" significan respectivamente arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃₋₇ que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilino C₂₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/12 A61K31/40

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)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 099 690 A (SHIONOGI & CO [JP]) 16 May 2001 (2001-05-16) the whole document	1-26
A	----- TANI MASATO ET AL: "SF2809 compounds, novel chymase inhibitors from Dactylosporangium sp. 2. Structural elucidation" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO, JP, vol. 57, no. 2, 2004, pages 89-96, XP002419474 ISSN: 0021-8820 the whole document	1-26
A	----- EP 1 136 488 A (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 26 September 2001 (2001-09-26) the whole document	1-6



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 document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2007

Date of mailing of the international search report

07/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060528

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 1099690	A	16-05-2001	AU	4654199 A		14-02-2000
			WO	0005204 A1		03-02-2000
EP 1136488	A	26-09-2001	AU	1414000 A		19-06-2000
			WO	0032587 A1		08-06-2000
			US	6432978 B1		13-08-2002

limite mayo 13

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/043698 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 209/12 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)

(74) Agent: NIIZUMA, Yo. Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/060528

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LI, LU, LY, MA, MD, ME, 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

(22) International Filing Date: 4 October 2007 (04.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06122239.4 13 October 2006 (13.10.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH], Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(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, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Inventors; and

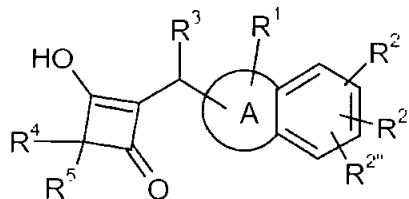
(75) Inventors/Applicants (for US only): BANNER, David
[GB/CH], Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel (CH)
HILPERT, Hans [CH/CH], Gustav Bay-Strasse 34,
CH-4142 Muenchenstein (CH) KUHN, Bernd [DE/CH],
Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal (CH) MAUSER,
Harald [DE/DE], Albert-Schweitzer-Strasse 1, 79418
Schliengen (DE).

Published:
— with international search report



WO 2008/043698 A1

(54) Title: VINYLOGOUS ACIDS DERIVATIVES AS CHYMASE INHIBITORS



(1)

(57) Abstract: The invention is concerned with novel vinyllogous acid
derivatives of formula (1) wherein A and R¹ to R⁵ are as defined in the
description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts
thereof. These compounds inhibit chymase and can be used as medica-
ments.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

13.8.08 b

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

23895

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/EP2007/060528

International filing date (day/month/year)
04.10.2007

Priority date (day/month/year)
13.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D209/12 A61K31/40

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA.



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No +31 70 340-3024



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/060528

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-26</u> ✓
	No: Claims	

Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-26</u> ✓
	No: Claims	

Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26</u> ✓
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

D1: EP-A-1 099 690 (SHIONOGI & CO [JP]) 16 May 2001 (2001-05-16)

D2: TANI MASATO ET AL: "SF2809 compounds, novel chymase inhibitors from Dactylosporangium sp. 2. Structural elucidation" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION, TOKYO, JP, vol. 57, no. 2, 2004, pages 89-96, XP002419474 ISSN: 0021-8820

D3: EP-A-1 136 488 (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 26 September 2001 (2001-09-26)

The present application relates to compounds of the general formula (I) (claims 1-19), a process for the preparation thereof (claim 20), pharmaceutical compositions thereof (claim 21), the compounds (I) for use in therapy (claims 22-23), the usage thereof for the preparation of a medicament (claims 24-25) and "the invention as hereinbefore defined" (claim 26).

Compounds which are, as the compounds (I) of the present case, suitable as chimase inhibitors, have been disclosed in D1-D3.

Form these known compounds those of D1 are insofar structurally comparable to the compounds (I) according to the present case, as they also have a 4-membered ring which is, however, a β -lactam, and not a cyclobutenone moiety.

The subject-matter of claims 1-26 according to the present case is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present application was to provide further compounds which are suitable as chimase inhibitors.

This problem has been solved by representatives of the compounds (I), as can be seen in the description.

The compounds (I) cannot be considered obvious for the man skilled in the art, as they are structurally remote from the compounds disclosed in D1.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 1-26.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

The dependency of claim 25 is not correct, as claim 23 relates to a product, not a use (Article 6 PCT).

The subject-matter of claim 26 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT because of the following reasons:

- a. it does not comprise a technical feature
- b. its category is not clear: A claim should refer to an entity (e.g. a product) or an activity (e.g. process, use method); it is not clear to which category the term "invention" has to be attributed; it might be understood, that "invention" designates both the products as the uses claimed in which case claim 26 would belong two different categories at the same time which is not permissible, and
- c. the term "invention" has per se no technical meaning a skilled reader would understand
- d. the phrase beginning with "particularly" employed in this claim does not serve to restrict its subject-matter in any way. Consequently its subject-matter does not fulfil the requirement of conciseness.

The term "prodrugs" used in claim 1 is a functional definition and does not provide the skilled person with the necessary teaching for assessing what subject-matter is actually comprised therein.

By using the term "prodrugs" it is also attempted to define the invention by a result to be achieved which is not allowable (cf. also PCT International Preliminary Examination

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/060528

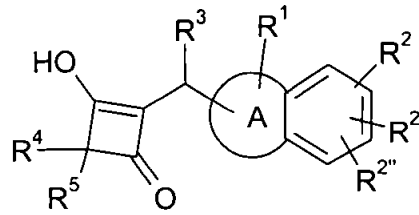
Guidelines III-4.7).

The subject-matter of claim 1 therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT.

DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO INHIBIDORES DE
QUIMASA

Resumen, Objecto y Finalidad de la Invención

5 La invención se refiere a nuevos derivados de ácidos
vinílogos de la fórmula (I)

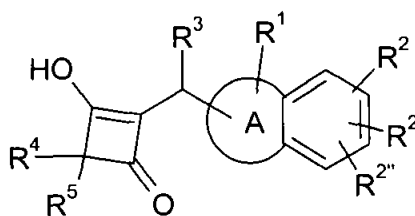


(I)

en la que A y de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en
10 la descripción y en las reivindicaciones, así como a las
sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos com-
puestos inhiben a la quimasa y pueden utilizarse como medica-
mentos.

DERIVADOS DE ÁCIDOS VINÍLOGOS COMO INHIBIDORES DE QUIMASA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos vinílogos de la fórmula (I)



(I)

en la que

A es un anillo fenilo o

un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, o

un anillo heterociclilo, que es un anillo monocíclico no aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C, uno de los átomos de carbono del anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo;

R¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NR'R'', -(alquilenos C₀₋₆)-NR'R'', en el que R' y R'' se eligen independientemente de entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, formilo, (alquil

- C_{1-6})-carbonilo, (cicloalquil C_{3-7})-carbonilo
 opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido,
 heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido,
 5 alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7}
 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido
 y heterociclicsulfonilo opcionalmente sustituido o
 -(alquilenos C_{0-6})-OR', en el que R' es hidrógeno, alquilo
 10 C_{1-6} , heteroalquilo, formilo o (alquil C_{1-6})-carbonilo;
 R², R^{2'} y R^{2''} son independientemente hidrógeno, halógeno,
 ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por
 alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 heteroalquilo, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;
 15 R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono-
 o disustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno
 C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcio-
 nalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente susti-
 20 tuido, heterociclico opcionalmente sustituido, (cicloal-
 quil C_{3-7})- alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente
 sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente susti-
 tuido o heterociclic-alquilo C_{1-6} opcionalmente susti-
 tuido;
 25 R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono-
 o di-sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno
 C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcio-

nalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆
 5 opcionalmente sustituido o heterociclíil-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o C₁₋₆ alquilo; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente susti-
 10 tuido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
 y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los
 mismos.

Además, la invención se refiere a un proceso y a un
 compuesto intermedio para la obtención de los compuestos
 15 anteriores, a preparaciones farmacéuticas, que contienen
 tales compuestos, al uso de estos compuestos para la fabri-
 cación de preparaciones farmacéuticas así como a un proceso
 para la obtención del compuesto intermedio.

Los compuestos de la fórmula (I) inhiben la quimasa. La
 20 quimasa es una serina-proteinasa con un modelo de expresión
 limitado estrictamente a una subpoblación de mastocitos
 (mastocito M_{CT}). La quimasa se activa solamente después de la
 activación de los mastocitos y la desgranulación, que
 restringe la actividad enzimática a los tejidos positivos de
 25 M_{CT}. La quimasa disgrega específicamente un gran número de
 sustratos patológicamente relevantes (Raymond, W.W., S.W.
 Ruggles y col., JBC 278(36), 34517-34524, 2003), con lo cual
 puede activar a la angiotensina II, la endotelina, TGFb, Il1,

SCF, la collagenasa y degrada proteínas del tipo trombina, FN, APO A1,2. Este modelo convierte a la quimasa en una diana atractiva para el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias y fibróticas. Como es obvio, un gran número de
 5 realizados con éxito con animales con inhibidores de quimasas han demostrado su eficacia en animales atópicos, lesiones vasculares y aterosclerosis (Doggrell, S.A., Wanstall, J.C., Can. J. Physiol. Pharmacol. 83(2), 123-30, feb. 2005; Lindstedt, K.A., Kovanen, P.T., Curr. Opin. Lipidol. 15(5), 567-
 10 73, oct. 2004; Reed, C.E., Kita, H., J. Allergy Clin. Immunol. 114(5), 997-1008, nov. 2004; Takai S, y col., Eur. J. Pharmacol. 501(1-3), 1-8, 6 oct. 2004; Takai, S. y col., Trends Pharmacol. Sci. 25(10), 518-22, oct. 2004; Takai, S., Miyazaki, M., Curr. Vasc. Pharmacol. 1(2), 217-24, jun.
 15 2003).

Por consiguiente, la inhibición de la quimasa parece una modalidad útil para tratar alergias, el asma, la enfermedad oclusiva arterial periférica, la isquemia crítica de miembros, a los pacientes vulnerables de placa aterosclerós-
 20 tica, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la curación de las
 25 heridas (quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI).

La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores de quimasa.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la invención.

- 5 El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el cloro y el flúor.

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo. Es más preferido el alquilo C₁₋₄.

El término "heteroalquilo" significa un alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos
15 independientemente de entre el grupo formado por nitro, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, alquiltio C₁₋₆, alquil-sulfinilo C₁₋₆, alquil-sulfonilo C₁₋₆, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆. Este término se ejemplifica además con restos
20 del tipo 2-hidroxietilo, perfluormetilo. Son preferidos los restos alquilo C₁₋₆ sustituidos por un grupo hidroxilo o de una a tres veces por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término "cicloalquilo C₃₋₇", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo cíclico
25 saturado monovalente, que tiene de tres a siete carbonos en el anillo, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.

El término "alquenilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene un enlace olefínico y tiene de dos a seis átomos de carbono, p.ej. etenilo, 2-propenilo.

El término "alquinilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de dos a seis átomos de carbono, p.ej. etinilo, 2-propinilo.

El término "alquilenos C₀₋₆" significa un enlace o un resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilenos C₀ significa un enlace.

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto no aromático, mono- o bicíclico, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C.

El término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S; los demás átomos del anillo

son C. El punto de unión del resto heteroarilo estará situado con preferencia en el anillo aromático.

Los términos "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterociclilo opcionalmente sustituido" y "cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido" significan respectivamente arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃₋₇ que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo.

Los restos preferidos de los grupos químicos, cuyas definiciones se indican a continuación, son los que se ilustran específicamente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoroacético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I), en la que está presente un grupo COOH, pueden formar además sales por reacción con bases. Los

ejemplos de dichas sales son las sales alcalinas, alcalino-
térreas y amónicas, p.ej. la sal Na, K, Ca y de trimetil-
amonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables"
indica también este tipo de sales. Son preferidas las sales
5 de adición de ácido descritas anteriormente.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el aconte-
cimiento o circunstancia que se describe a continuación puede
ocurrir, pero no de modo forzoso, y que la descripción in-
cluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia
10 ocurre y aquellos, en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo
arilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo"
significa que el alquilo puede estar presente pero no de modo
forzoso y la descripción incluye las situaciones, en las que
el grupo arilo está sustituido por un grupo alquilo y las
15 situaciones, en las que el grupo arilo no está sustituido por
un grupo alquilo.

Excipiente "farmacéuticamente aceptable" significa un
excipiente que es útil para la fabricación de una composición
farmacéutica, que es en general seguro, no tóxico y no moles-
20 to en sentido biológico ni en ningún otro sentido, e incluye
a los excipientes que son aceptables para el uso veterinario
y para el uso farmacéutico humano. Un excipiente "farmacéuti-
camente aceptable" tal como se emplea en la descripción y en
las reivindicaciones incluye tanto a un excipiente como a
25 varios excipientes.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular,
pero difieren en la naturaleza o en la sucesión de enlace de
sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio

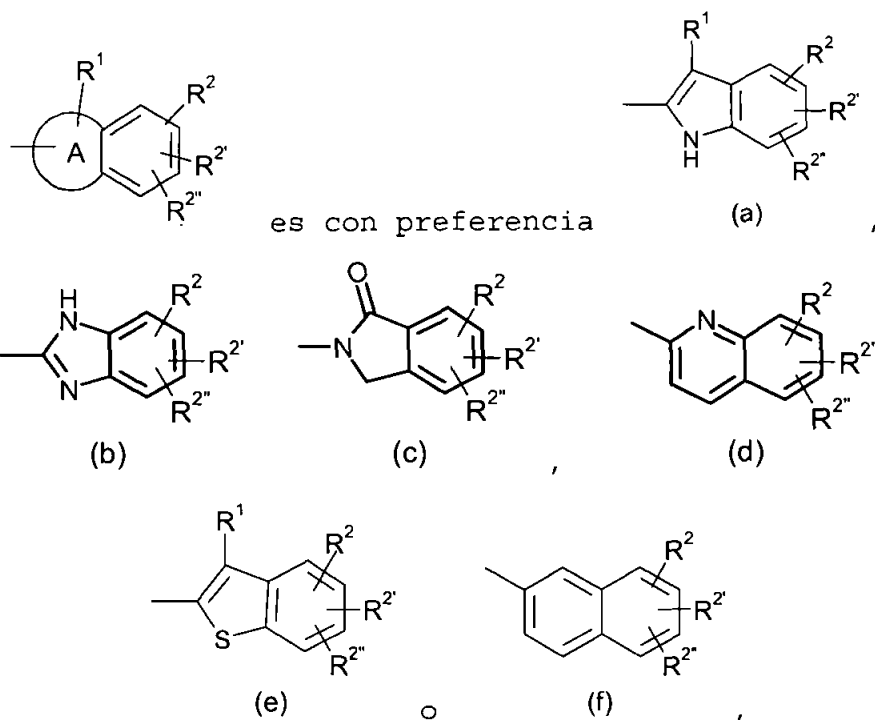
se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superimponibles uno de otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, cuando un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, entonces es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe con las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se denomina dextrógiro o levógiro (es decir, isómeros (+) e (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea en forma de enantiómero individual, ya sea en forma de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de los dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o la denominación de un compuesto concreto en la descripción y en las reivindicaciones abarca tanto a los enantiómeros individuales como a las mezclas, racémicas o del tipo que sea, de los mismos así como a los epímeros individuales y a las mezclas de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión del capítulo 4 del manual "Advanced Organic Chem-

istry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

La definición más amplia de esta invención es la que se ha descrito antes, pero son preferidos los compuestos de la fórmula (I) que tienen ciertos restos.

En los compuestos de la fórmula (I),



con mayor preferencia (a), (d), (e) o (f), con mayor preferencia todavía (a), (e) o (f) y es preferido en especial el (a).

En los compuestos de la fórmula (I), R^3 es con preferencia alquilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido, hetero- arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; con mayor preferencia, R^3 es alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por átomos de

flúor, heteroarilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por átomos de flúor, en el que heteroarilo es un resto aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo o fenil-alquilo C_{1-6} y R^3 es en especial fenilo.

En los compuestos de la fórmula (I), R^1 es con preferencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(alquilenos C_{0-6})-NR'R''$, en el que R' y R'' se eligen independientemente de entre el grupo formado por hidrógeno, formilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido o $-(alquilenos C_{0-6})-OR'$, en el que R' es hidrógeno o (alquil C_{1-6})-carbonilo. Con mayor preferencia, R^1 es alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos C_{2-6})-NR'R''$, en el que R' y R'' se eligen independientemente de entre el grupo formado por hidrógeno, formilo, acetilo, arilcarbonilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido por uno o dos perfluormetilos y arilsulfonilo o $-(alquilenos C_{2-6})-OR'$, en el que R' es hidrógeno o acetilo. Todavía con mayor preferencia, R^1 es 2-aminoetilo, 2-acetilaminoetilo, 2-(N-formil-N-metilamino)etilo, 2-acetilamino-2,2-dimetiletilo, metilo, isopropilo o 2-hidroxi-etilo. R^1 es en especial metilo, 2-acetilaminoetilo, 2-acetilamino-2,2-dimetiletilo o 2-(N-formil-N-metilamino)etilo.

En los compuestos de la fórmula (I), R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son con preferencia e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . Con mayor preferencia, dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, halógeno,

alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . Todavía con mayor preferencia dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo o metoxi. En especial, dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, flúor o metilo.

En los compuestos de la fórmula (I), R^4 es con preferencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; o R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. Con mayor preferencia, R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y R^5 es halógeno o alquilo C_{1-6} . En especial, R^4 es fenilo o 4-metilfenilo y R^5 es metilo.

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), dichos compuestos son:

N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida,

3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-4-fenil-ciclobut-2-enona,

2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,

2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,

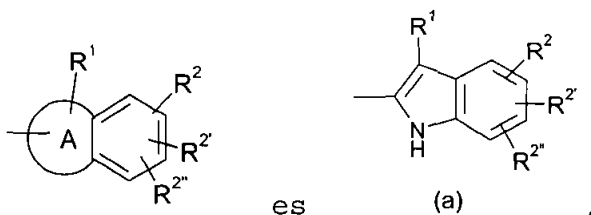
...

- 2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,
 N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida,
 5 3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,
 2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,
 2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,
 10 til-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,
 2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,
 N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida o
 15 N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-N-metil-formamida.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, por los procedimientos generales de síntesis que se describen a continuación.

20 Procedimientos generales de síntesis

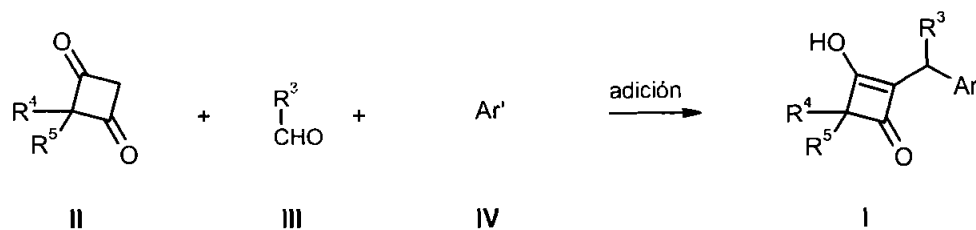
I) Los compuestos de la fórmula (I), en la que



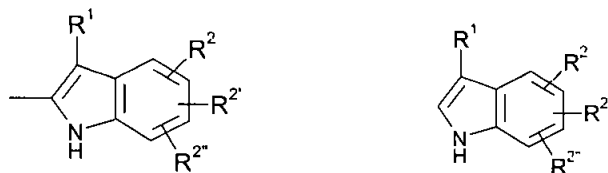
en la que R¹, R², R^{2'} y R^{2''} tienen los significados definidos anteriormente, pueden obtenerse con arreglo al siguiente

25 esquema 1:

Esquema 1



R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

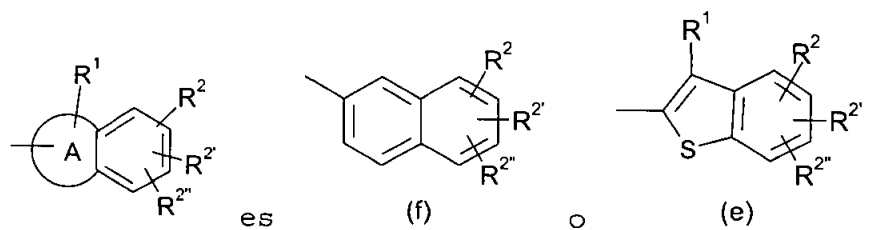


Ar es (a) y Ar' es (b),

5 en las que R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ tienen los significados definidos anteriormente.

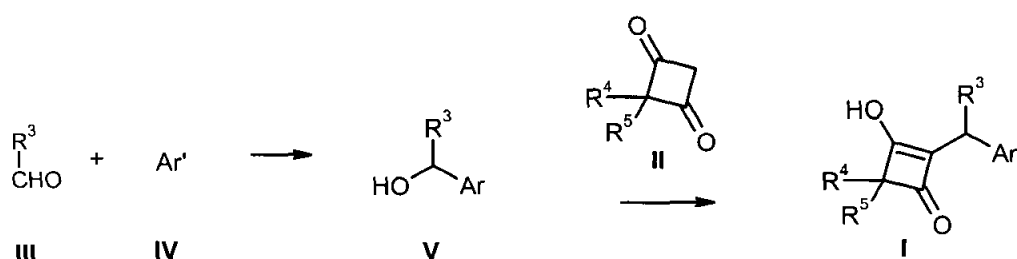
La adición de una dicetona II (que existe en forma de equilibrio entre la forma cetona y la enol), un aldehído III y un compuesto aromático IV para obtener el ácido vinílico I
 10 puede efectuarse en un disolvente del tipo CH_3CN o en un ácido del tipo ácido carboxílico, p.ej. el ácido fórmico o con preferencia el ácido acético, a una temperatura comprendida entre 22 °C y 100 °C, con preferencia a 22 °C, durante 1 - 20 h.

15 II) Los compuestos de la fórmula (I), en la que

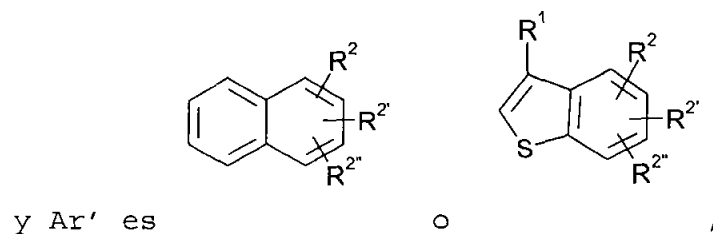
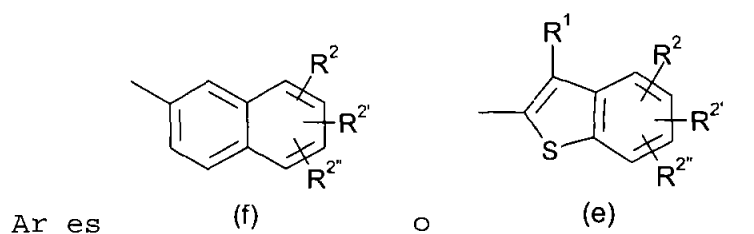


(en las que R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ tienen los significados definidos anteriormente), pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 2:

Esquema 2



5 R^3 , R^1 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.



en las que R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ tienen los significados definidos anteriormente.

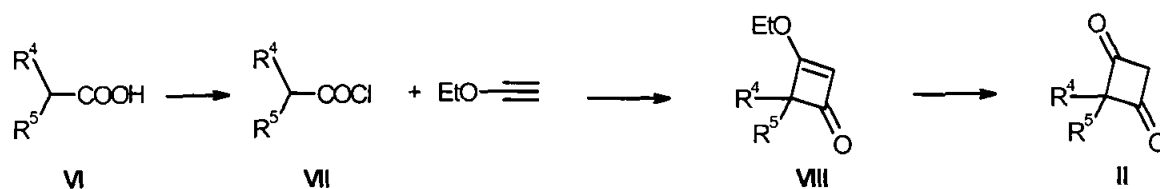
- 10 Un compuesto aromático Ar IV, por ejemplo los derivados de naftilo o los derivados de benzotiofeno sustituidos por halógeno en posición 2, puede litiarse en la posición 2 position 2 con un reactivo de alquil-litio como pueda ser el n-butil-litio en un disolvente p.ej. éter de etilo o con
- 15 preferencia tetrahidrofurano, entre $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. El compuesto intermedio litiado que se

obtiene puede hacerse reaccionar con un aldehído III entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el alcohol V.

El alcohol V puede hacerse reaccionar con la dicetona II en presencia de un ácido carboxílico, p.ej. el ácido acético o con preferencia el ácido trifluoracético, en un disolvente del tipo éter o con preferencia diclorometano a una temperatura comprendida entre $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia a $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 - 20 h, para obtener el ácido vinílico I.

10 III) Los materiales de partida de la fórmula II pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 3:

Esquema 3



R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

15 Un ácido VI puede convertirse en un cloruro de ácido por métodos estándar, empleando el cloruro de oxalilo o con preferencia el cloruro de tionilo para obtener el cloruro de ácido VII. Este cloruro de ácido puede hacerse reaccionar con etoxi-acetileno en presencia de una base, por ejemplo una

20 alquil-amina, con preferencia la trietilamina, en un disolvente del tipo éter, con preferencia el éter de dietilo, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, para obtener el éster etílico VIII. La hidrólisis del éster etílico VIII puede efectuarse con un ácido inorgánico fuerte, con preferencia el

ácido clorhídrico, en un disolvente de tipo éter, con preferencia el tetrahidrofurano, a 0 °C - 60 °C, con preferencia a 22 °C, obteniéndose la dicetona II.

El material de partida de la fórmula II puede obtenerse
5 con arreglo a las siguientes referencias de la bibliografía técnica:

1) Brand, Stefen y col., Organic Letters 5(13), 2343-2346, 2003.

IV) Los materiales de partida del compuesto de la
10 fórmula III son todos productos comerciales.

V) La mayor parte de los compuestos aromáticos de la fórmula IV son productos comerciales, o compuestos que los expertos pueden obtener sin dificultad aplicando sus conocimientos de carácter general. Los compuestos de la fórmula IV
15 pueden obtenerse también con arreglo a las siguientes referencias de la bibliografía técnica:

2) Kreighbaum, William E. y col., J. Med. Chem. 23(3), 285-9, 1980.

3) Yang, Shyh-Chyun y col., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal
20 Chemistry 38B(8), 897-904, 1999.

4) Tsuchiya, Michihiro y col., solicitud de patente internacional WO 82/00032 (1982).

5) Hengartner, Urs y col., Journal of Organic Chemistry
25 44(22), 3741-7, 1979.

6) Somei, Masanori y col., Heterocycles 33(1), 77-80, 1992.

VI) Los materiales de partida de los compuestos de la fórmula VI son todos productos comerciales.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos que inhiben la quimasa.

5 Por consiguiente, estos compuestos impiden la activación de la angiotensina II, la endotelina, TGFb, Il1, SCF, la colagenasa y la degradación de las proteínas del tipo trombina, FN, APO A1,2. Por esta razón pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas, inflama-

10 torias y/o fibróticas, como son la alergia, el asma, la enfermedad oclusiva arterial periférica, la isquemia crítica de miembros, a los pacientes vulnerables de placa aterosclerótica, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión por reperfusión

15 isquémica, la apoplejía, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la aterotrombosis y/o las quemaduras/úlceras de la diabetes/CLI.

La indicación preferida es la prevención y/o el

20 tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas, en particular la aterotrombosis y el asma.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención abarca igualmente a los compuestos definidos anteriormente para el uso de sustancias terapéuticamente activas, en especial el uso de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de

enfermedades alérgicas, inflamatorias y/o fibróticas, en particular sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de la alergia, el asma, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la isquemia crítica de miembros, de los pacientes vulnerables de placa aterosclerótica, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, la apoplejía, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la aterotrombosis y/o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI.

La invención se refiere también al uso de los compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades alérgicas, inflamatorias y/o fibróticas, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la alergia, el asma, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la isquemia crítica de miembros, de los pacientes vulnerables de placa aterosclerótica, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión isquémica, la apoplejía, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la aterotrombosis y/o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI. Tales medicamentos contienen un compuesto definido antes.

La invención se refiere también al proceso y a los compuestos intermedios para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) así como al proceso para la obtención de los compuestos intermedios.

- 5 La inhibición de la quimasa, que ejercen los compuestos de la presente invención, puede demostrarse mediante el ensayo de sustrato peptídico que se describe a continuación.

Para la quimasa se elige un sustrato que contiene el péptido AAPF de 4 aminoácidos como sustrato estándar de
10 compuestos del tipo quimotripsina (succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-[7-amino-4-metilcumarina]; Lockhart, B.E. y col., "Recombinant human mast-cell chymase: an improved procedure for expression in *Pichia pastoris* and purification of the highly active enzyme", en: Biotechnol. Appl. Biochem. publicado en
15 forma de publicación inmediata de fecha 26 de mayo de 2004 a partir del manuscrito BA20040074)). Se sintetiza el péptido con una pureza del 95 % en la empresa Bachem, Bubendorf, Suiza). La quimasa purificada a partir de mastocitos de piel humana se obtiene de la empresa Calbiochem (Merck Biosciences, San Diego, California, EE.UU.). El tampón de ensayo
20 es 0,15 M NaCl, 0,05 M Tris-HCl, 0,05% CHAPS (3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propano-sulfonato), 0,1 mg/ml heparina (heparina sódica, Sigma, mucosa intestinal porcina), 0,02 mM sustrato AAPF, 1 nM quimasa a pH 7,4. El ensayo se
25 realiza en placas de 96 hoyos (Packard Optiplat), con un volumen de 0,05 ml, a temperatura ambiente. Se indica la actividad de la quimasa con la velocidad inicial de incremento de fluorescencia a 340/440 nm (excitación/emisión) de

la 7-amino-4-metilcumarina libre que se libera del sustrato. La inhibición de actividad que provocan los compuestos inhibidores se lee después de una incubación de 30 min con la quimasa a temperatura ambiente en el tampón de ensayo sin el sustrato AAPF. Después se inicia el ensayo con la adición de la concentración indicada del sustrato AAPF.

Los valores de la IC50 de los compuestos activos de la presente invención se sitúan con preferencia entre 1000 y 1 nM, en especial entre 50 y 1 nM.

Compuesto del ejemplo	IC50 (nM)
3	27
6	34
10	25
13	8

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede

efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos de la fórmula I descritos y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con
5 otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

10 Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas,
15 tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es
20 posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para las
25 soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras,

las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso de los compuestos, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula (I), con preferencia 1-100 mg.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno el alcance de la
5 misma.

Procedimiento general A: obtención de la dicetona II

A1. Se trata una mezcla del ácido VI (30 mmoles) en tolueno (10 ml) con cloruro de tionilo (90 mmoles) y se calienta a reflujo durante aprox. 1 h hasta que cese el des-
10 prendimiento de gas. Se concentra la mezcla a sequedad, obteniéndose el cloruro de ácido VII, que se utiliza sin más purificación.

A2. A una solución agitada del cloruro de ácido VII (30 mmoles) y etoxi-acetileno (al 40% en hexano, 60 mmoles) en
15 éter de dietilo (70 ml) se le añade a 22 °C la trietilamina (50 mmoles) y se continúa la agitación a la temperatura de reflujo durante 20 h. Se filtra la suspensión, se concentra el líquido filtrado y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice, obteniéndose el éster etílico VIII.

20 A3. Se agita a 22 °C durante 16 h una mezcla del éster etílico VIII (2 mmoles) y ácido clorhídrico acuoso (del 25%, 1,5 ml) en tetrahidrofurano (2 ml). Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre ácido clorhídrico acuoso (1 N) y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se
25 cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose la dicetona II.

Procedimiento general B: obtención de los alcoholes V

A una solución de un derivado de 2-bromonaftaleno (10

mmoles) o un derivado de benzotiofeno (10 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añade a -78 °C el n-butil-litio (1,6 M en n-hexano, 11 mmoles) y se continúa la agitación a -78 °C durante 1 h (en el caso de los derivados de benzotiofeno se continúa la agitación a 22 °C y después se enfría a -78 °C). Se trata la mezcla con una solución del aldehído III (10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se continúa la agitación durante 30 min. Se interrumpe la reacción con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice, obteniéndose los alcoholes V.

Procedimiento general C: adición de una dicetona II a un aldehído III y un compuesto aromático por ejemplo un indol
15 IV

Se agita a 22 °C durante 16 h una solución de la dicetona II (1 mmol), el aldehído III (1,3 mmoles) y el indol IV (1 mmol) en ácido acético (4 ml). Se filtra la suspensión y se lava el residuo con pentano. Si no se forma un precipitado, se purifica la solución por HPLC preparativa (RP-18, gradiente de CH₃CN/H₂O), obteniéndose los ácidos vinílogos I.

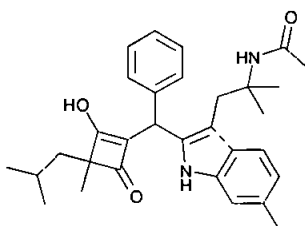
Procedimiento general D: adición de una dicetona II y un alcohol V

A una solución de la dicetona II (0,2 mmoles) y el alcohol V (0,2 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoracético (0,4 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 6 h. Se concentra la suspensión y se lava el residuo con n-pentano. Si no se forma precipitado se purifica

la solución por HPLC preparativa (RP-18, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), obteniéndose los ácidos vinílogos I.

Ejemplo 1

N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-isobutil-3-metil-4-oxo-ciclobut-
5 1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-
etil)-acetamida



1.1. Aplicando el procedimiento general A se convierte el ácido 2,4-dimetil-pentanoico en la 2-isobutil-2-metil-
10 ciclobutano-1,3-diona, obtenida en forma de aceite marrón. EM = 153,4 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

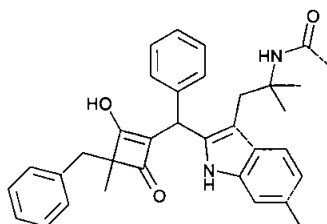
1.2. Se trata una solución de la 1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etilamina (2 mmoles, obtenida con arreglo a la referencia bibliográfica 2) y anhídrido acético (2,2
15 mmoles) en diclorometano (3 ml) con trietilamina (6 mmoles) y se agita la mezcla a 22 °C durante 18 h. Se lava la mezcla con ácido clorhídrico acuoso (1N), se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose la N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida en forma de sólido parduzco. EM =
20 243,2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

1.3. Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-isobutil-2-metil-ciclobutano-1,3-diona con benzaldehído y N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida, obteniéndose la N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-isobu-

til-3-metil-4-oxo-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida en forma de sólido marrón pálido. EM = 485,6 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 2

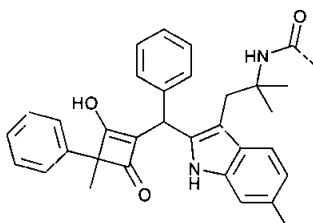
5 N-(2-{2-[(3-bencil-2-hidroxi-3-metil-4-oxo-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar
10 la 2-bencil-2-metil-ciclobutano-1,3-diona (referencia bibliográfica 1) con benzaldehído y N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida (del ejemplo 1.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM = 519,5 ($[M-H]^+$).

15 Ejemplo 3

N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida

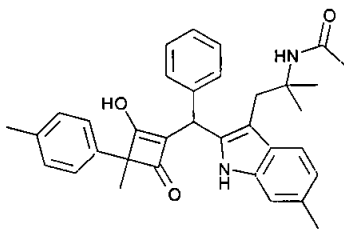


20 Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1)

con benzaldehído y N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida (del ejemplo 1.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM = 505,5 ($[M-H]^-$).

5 Ejemplo 4

N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida

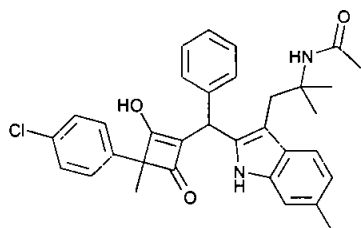


10 4.1. Aplicando el procedimiento general A se convierte el ácido 2-p-tolil-propiónico en la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona, obtenida en forma de aceite marrón. EM = 187,4 ($[M-H]^-$).

4.2. Aplicando el procedimiento general C se hace reac-
 15 cionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona con benzaldehído y N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida (del ejemplo 1.2), obteniéndose la N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida en forma de
 20 sólido amarillo pálido. EM = 519,5 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 5

N-[2-(2-{[3-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-metil-4-oxo-ciclobut-1-enil]-fenil-metil}-6-metil-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-acetamida

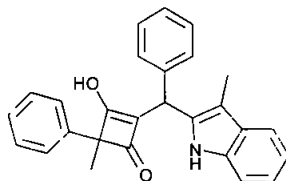


5.1. Aplicando el procedimiento general A se convierte el ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico en la 2-(4-cloro-fenil)-2-metil-ciclobutano-1,3-diona, obtenida en forma de
5 aceite marrón. EM = 206,9 ([M-H]⁻).

5.2. Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-(4-cloro-fenil)-2-metil-ciclobutano-1,3-diona con benzaldehído y N-[1,1-dimetil-2-(6-metil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida (del ejemplo 1.2), obteniéndose la N-[2-(2-
10 { [3-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-metil-4-oxo-ciclobut-1-enil]-fenil-metil}-6-metil-1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-acetamida en forma de sólido amarillo pálido. EM = 539,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 6

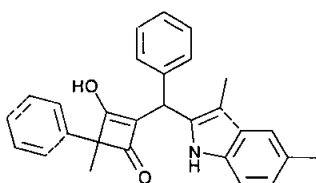
3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-me-
15 til]-4-fenil-ciclobut-2-enona



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzaldehído y 3-metil-1H-indol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido
5 incoloro. EM = 392,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 7

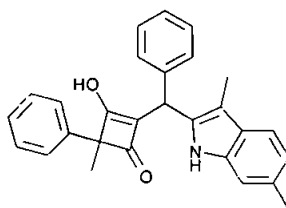
2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona



10 Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzaldehído y 3,5-dimetil-1H-indol (ref. bibliogr. 3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 406,5 ($[M-H]^-$).

15 Ejemplo 8

2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona

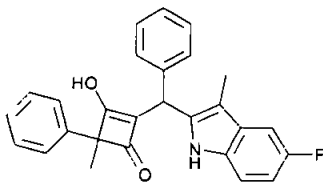


Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar
20 la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzaldehído y 3,6-dimetil-1H-indol (ref. bibliogr. 4),

obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 406,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 9

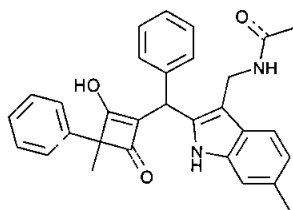
2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzaldehído y 5-fluor-3-metil-1H-indol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 410,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 10

N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida



15

10.1. A una solución de 6-metil-1H-indol-3-carbaldehído (0,96 g, ref. bibliogr. 5) en etanol (30 ml) se le añaden a 22°C el clorhidrato de la hidroxilamina (0,46 g) y acetato sódico (0.54 g) y se agita la mezcla durante 3 h. Se concentra la mezcla y se tritura el residuo con agua y diclorometano/n-heptano (1:1) y se seca, obteniéndose la oxima del 6-

metil-1H-indol-3-carbaldehído (0,96 g) en forma de sólido rosa. EM = 175,3 ([M+H]⁺).

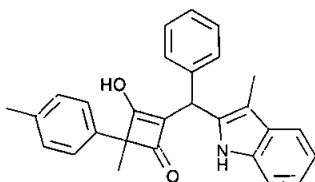
10.2. A una mezcla de la oxima del 6-metil-1H-indol-3-carbaldehído (0,66 g) y NiCl₂ · 6H₂O (0,97 g) en metanol (60 ml) se le añade en porciones a 22 °C el borhidruro sódico (3,04 g). Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado. Se reparte el residuo entre una solución acuosa de NH₃ (1%) y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose la C-(6-metil-1H-indol-3-il)-metil-10 amina en bruto, en forma de semisólido amarillo (0,68 g).

10.3. A una solución de la C-(6-metil-1H-indol-3-il)-metilamina (0,24 g) en diclorometano (4 ml) se le añaden el anhídrido acético (0,14 ml) y piridina (0,13 ml) y se continúa la agitación a 22 °C durante 20 min. Se lava la 15 mezcla con HCl acuoso (1N), se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando una mezcla de diclorometano/metanol (70:1), obteniéndose la N-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-acetamida en forma de espuma incolora (0,15 g). EM = 203,1 ([M+H]⁺).

20 10.4. Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzaldehído y N-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-acetamida, obteniéndose la N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilme- 25 til}-acetamida en forma de sólido rojo pálido. EM = 463,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 11

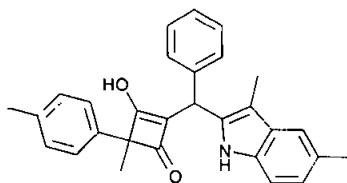
3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-4-p-tolil-ciclobut-2-enona



5 Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y 3-metil-1H-indol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 406,6 ($[M-H]^+$).

10 Ejemplo 12

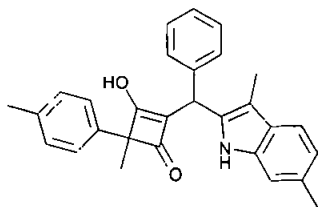
2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona



15 Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y 3,5-dimetil-1H-indol (ref. bibliogr. 3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 420,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 13

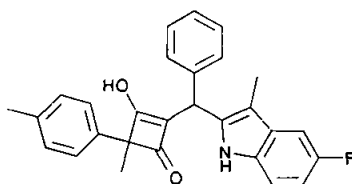
20 2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y 3,6-dimetil-1H-indol (ref. bibliogr. 4),
5 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 420,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 14

2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona

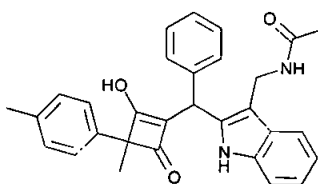


10

Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y 5-fluor-3-metil-1H-indol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM = 424,5
15 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 15

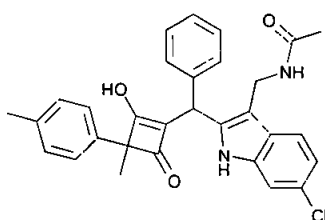
N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y N-(1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (ref. bibliogr. 6), obteniéndose el compuesto 5 epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 463,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 16

N-{6-cloro-2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida

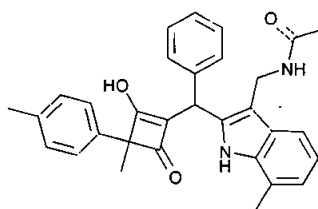


10

Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y N-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (obtenida a partir de la C-(6-cloro-1H-indol-3-il)-metilamina por acilación con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 497,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 17

N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-7-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida

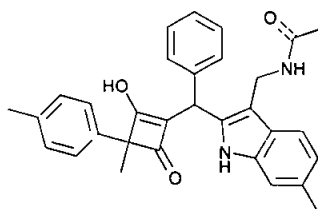


20

Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y N-(7-metil-1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (obtenida a partir del 7-metil-1H-indol-3-carbaldehído con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 10.1-10.3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 477,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 18

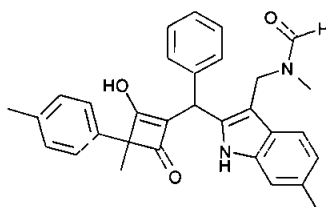
N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida



Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y N-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (del ejemplo 10.3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo pálido. EM = 477,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 19

N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-N-metil-formamida



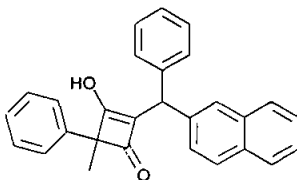
19.1. A una suspensión del 6-metil-1H-indol-3-carbaldehído (0,96 g, ref. bibliogr. 5) en metanol (15 ml) se le añaden a 22 °C el ácido acético (1,7 ml) y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 12,0 ml). Después de 5 agitar durante 1 h se añade el cianoborhidruro sódico (0,76 g) en 5 porciones y se continúa la agitación durante 2 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre ácido clorhídrico acuoso (1 N) y diclorometano. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 14 añadiendo hidróxido sódico, después se 10 extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose la metil-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-amina en bruto.

19.2. A una solución de la metil-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-amina en bruto (87 mg) en acetonitrilo (1 ml) se le 15 añade la diisopropiletil-amina (0,25 ml) y formiato de 4-nitrofenilo (90 mg) y se continúa la agitación durante 3 h. Se diluye la mezcla con metanol y ácido acético, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice utilizando una mezcla de n-heptano/AcOEt (1:1), obteniéndose la 20 N-metil-N-(6-metil-1H-indol-3-ilmetil)-formamida en forma de aceite incoloro. EM = 202,9 ($[M]^+$).

19.3. Aplicando el procedimiento general C se hace reaccionar la 2-metil-2-p-tolil-ciclobutano-1,3-diona (del ejemplo 4.1) con benzaldehído y N-metil-N-(6-metil-1H-indol- 25 3-ilmetil)-formamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM = 476,6 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 20

3-hidroxi-4-metil-2-(naftalen-2-il-fenil-metil)-4-fenil-ciclobut-2-enona

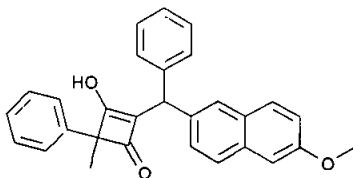


5 20.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 2-bromonaftaleno con benzaldehído, obteniéndose el naftalen-2-il-fenil-metanol en forma de sólido incoloro.

20.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. 10 bibliogr. 1) con naftalen-2-il-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 389,5 ([M-H]⁺).

Ejemplo 21

3-hidroxi-2-[(6-metoxi-naftalen-2-il)-fenil-metil]-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona



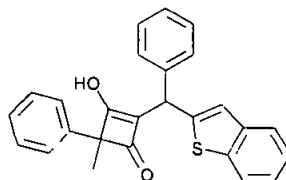
21.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 2-bromo-6-metoxi-naftaleno con benzaldehído, obteniéndose el (6-metoxi-naftalen-2-il)-fenil-metanol en 20 forma de sólido incoloro.

21.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (6-metoxi-naftalen-2-il)-fenil-metanol, obte-

niéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 419,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 22

2-(benzo[b]tiofen-2-il-fenil-metil)-3-hidroxi-4-metil-
5 4-fenil-ciclobut-2-enona

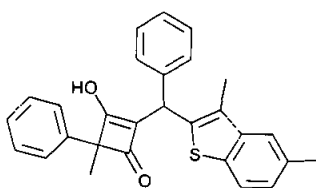


22.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el benzo[b]tiofeno con benzaldehído, obteniéndose el benzo[b]tiofen-2-il-fenil-metanol en forma de sólido inco-
10 loro. EM = 223,1 ($[M+H-H_2O]^+$).

22.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con benzo[b]tiofen-2-il-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM
15 = 395,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 23

2-[(3,5-dimetil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona



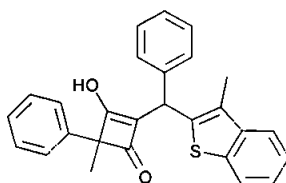
20 23.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3,5-dimetil-benzo[b]tiofeno con benzaldehído,

obteniéndose el (3,5-dimetil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol en forma de aceite incoloro. EM = 251,4 ($[M+H-H_2O]^+$).

23.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (3,5-dimetil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 423,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 24

3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metil]-4-fenil-ciclobut-2-enona

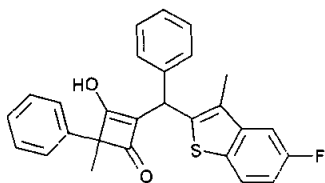


24.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-metil-benzo[b]tiofeno con benzaldehído, obteniéndose el (3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol en forma de sólido amarillo pálido. EM = 236,8 ($[M+H-H_2O]^+$).

24.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 409,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 25

2-[(5-fluor-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona

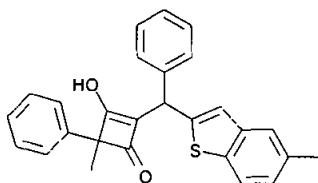


25.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-fluor-3-metil-benzo[b]tiofeno con benzaldehído, obteniéndose el (5-fluor-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol en forma de aceite amarillo pálido. EM = 255,3 ($[M+H-H_2O]^+$).

25.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (5-fluor-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 427,5 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 26

3-hidroxi-4-metil-2-[(5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metil]-4-fenil-ciclobut-2-enona



15

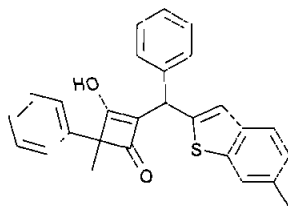
26.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-metil-benzo[b]tiofeno con benzaldehído, obteniéndose el (5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol en forma de sólido incoloro. EM = 237,1 ($[M+H-H_2O]^+$).

26.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol,

obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 409,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 27

3-hidroxi-4-metil-2-[(6-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fe-
5 nil-metil]-4-fenil-ciclobut-2-enona



27.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-metil-benzo[b]tiofeno con benzaldehído, obteniéndose el (6-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol en
10 forma de sólido blanco mate. EM = 236,9 ($[M+H-H_2O]^+$).

27.2. Aplicando el procedimiento general D se hace reaccionar la 2-metil-2-fenil-ciclobutano-1,3-diona (ref. bibliogr. 1) con (6-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil-metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido
15 amarillo pálido. EM = 409,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg

Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición
5 siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, hasta	pH final de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra
10 la solución, se envasa en viales utilizando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

Pueden fabricarse por un método convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
cápsula de gelatina:	

gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
amarillo de óxido de hierro	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda rellenas con arreglo a los
5 procedimientos habituales.

Ejemplo E

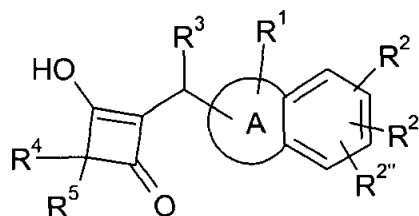
Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la
10 celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

Reivindicaciones:

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

A es un anillo fenilo o

un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático mono-
cíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o
dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S,
10 los demás átomos del anillo son C, o

un anillo heterociclilo, que es un anillo monocíclico no
aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno
o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N y S(O)_n
(en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás
15 átomos del anillo son C, uno de los átomos de carbono del
anillo heterociclilo se ha reemplazado opcionalmente por
un grupo carbonilo;

R¹ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆,
heteroalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo
20 C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,

-NR'R'', -(alquileno C₀₋₅)-NR'R'', en el que R' y R'' se
eligen independientemente de entre el grupo formado por
hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, formilo, (alquil
C₁₋₆)-carbonilo, (cicloalquil C₃₋₇)-carbonilo opcionalmente
25 sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, hete-

- roarilcarbonilo opcionalmente sustituido,
 heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido,
 alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇
 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente
 5 sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido
 y heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido o
 -(alquilenos C₀₋₆)-OR', en el que R' es hidrógeno, alquilo
 C₁₋₆, heteroalquilo, formilo o (alquil C₁₋₆)-carbonilo;
 R², R^{2'} y R^{2''} son independientemente hidrógeno, halógeno,
 10 ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por
 alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
 heteroalquilo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono-
 o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno
 15 C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo opcio-
 nalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente susti-
 tuido, heterociclico opcionalmente sustituido, (cicloal-
 quil C₃₋₇)- alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente
 20 sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente susti-
 tuido o heterociclicarbonilo C₁₋₆ opcionalmente susti-
 tuido;
 R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono-
 o di-sustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno
 25 C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo opcio-
 nalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente susti-
 tuido, heterociclico opcionalmente sustituido, (cicloal-

quil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido o heterociclílo-alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido;

5 R⁵ es hidrógeno, halógeno o C₁₋₆ alquilo; o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un anillo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente susti-
 tuido o un anillo heterociclílo opcionalmente sustituido;

y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los
 10 mismos,

en los que, a menos que se define de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa un alquilo C₁₋₆ susti-
 tuido por uno o varios sustituyentes, elegidos
 independientemente de entre el grupo formado por nitro,

15 hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, (alquil C₁₋₆)-
 carbonilo, carboxilo, alquiltio C₁₋₆, alquil-sulfinilo C₁₋₆,
 alquil-sulfonilo C₁₋₆, amino y amino mono- o disustituido por
 alquilo C₁₋₆;

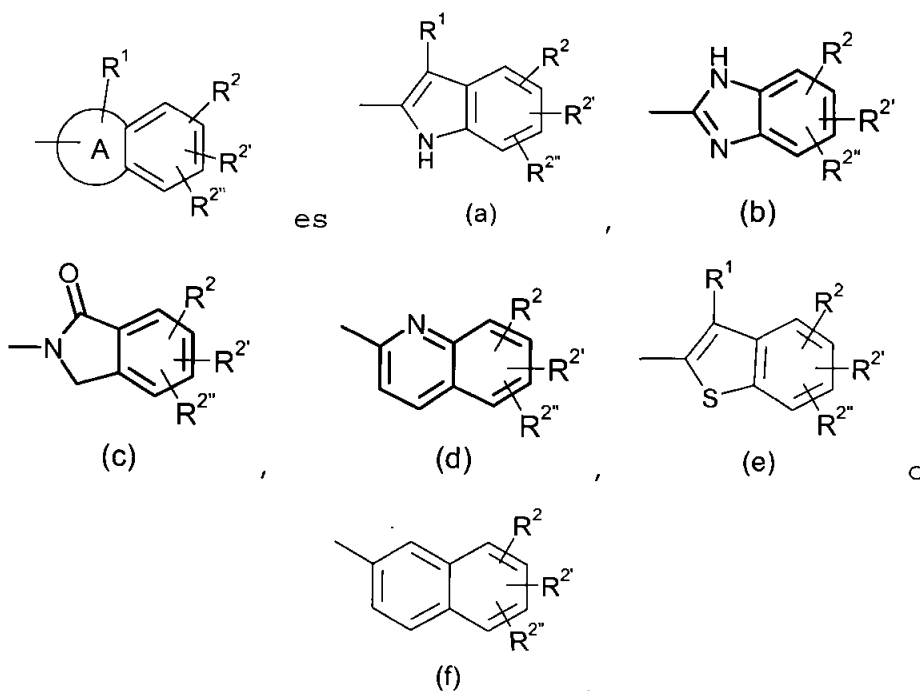
el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

20 el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o
 bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo
 menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres hete-
 roátomos elegidos entre N, O y S; los demás átomos del anillo
 son C; dando por supuesto que el punto de unión del resto
 25 heteroarilo estará situado en el anillo aromático;

el término "heterociclílo" significa un resto no aromático,
 mono- o bicíclico, de tres a ocho átomos en el anillo, en el
 que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos

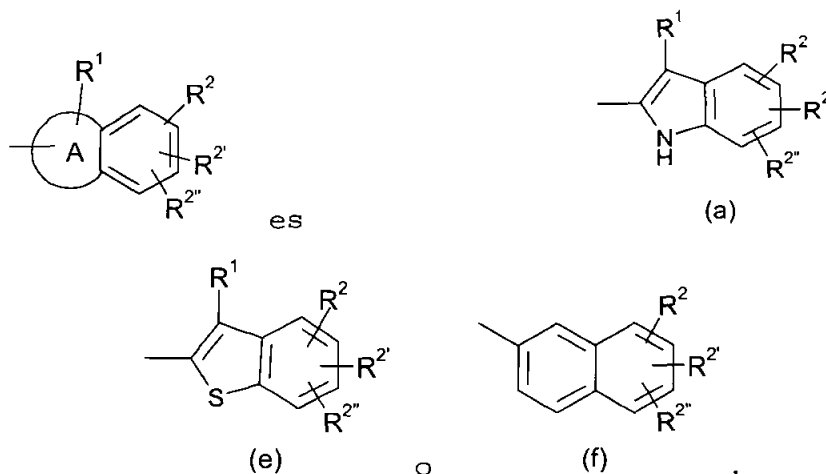
entre N, O y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;
 los términos "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterociclilo opcionalmente sustituido" y "cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido" significan respectivamente arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C_{3-7} que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos independientemente de entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} y heteroalquilo.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que

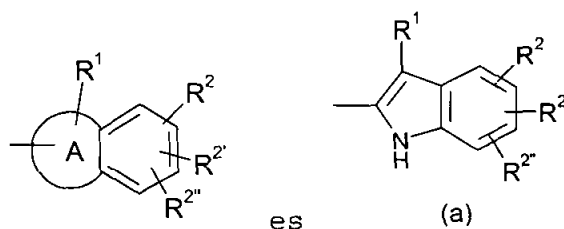


15

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que



4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que



5

5. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o hetero-
 10 aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por átomos de flúor, heteroarilo opcionalmente sustituido de una a tres
 15 veces por átomos de flúor, en el que heteroarilo es un resto aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo o fenil-alquilo C_{1-6} .

7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^3 es fenilo.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
 5 alcoxi C_{1-6} , $-(alquilenos C_{0-6})-NR'R''$, en el que R' y R'' se eligen independientemente de entre el grupo formado por hidrógeno, formilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido y
 10 heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido o $-(alquilenos C_{0-6})-OR'$, en el que R' es hidrógeno o (alquil C_{1-6})-carbonilo.

9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R^1 es alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos C_{2-6})-NR'R''$, en el que R' y R'' se eligen independientemente
 15 de entre el grupo formado por hidrógeno, formilo, acetilo, arilcarbonilo, en el que arilo está opcionalmente sustituido por uno o dos perfluormetilos y arilsulfonilo o $-(alquilenos C_{2-6})-OR'$, en el que R' es hidrógeno o acetilo.

10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R^1 es 2-aminoetilo, 2-acetilaminoetilo, 2-(N-formil-N-metilamino)etilo, 2-acetilamino-2,2-dimetiletilo, metilo, isopropilo o 2-hidroxietilo.

11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que R^1 es metilo, 2-acetilaminoetilo, 2-acetilamino-2,2-dimetiletilo o 2-(N-formil-N-metilamino)etilo.
 25

12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son

independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxí C_{1-6} .

13. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxí C_{1-6} .

14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en los que dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo o metoxi.

15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en los que dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno, flúor o metilo.

16. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.

17. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en los que

R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y

R^5 es halógeno o alquilo C_{1-6} .

18. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en los que

R^4 es fenilo o 4-metilfenilo y

R^5 es metilo.

5 19. Los compuestos según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

N-(2-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-il}-1,1-dimetil-etil)-acetamida,

10 3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-4-fenil-ciclobut-2-enona,

2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,

2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,

2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-fenil-ciclobut-2-enona,

N-{2-[(2-hidroxi-3-metil-4-oxo-3-fenil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida,

20 3-hidroxi-4-metil-2-[(3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,

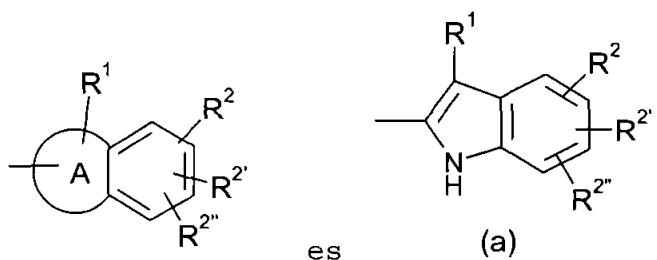
2-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,

2-[(3,6-dimetil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,

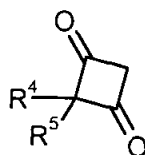
2-[(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-fenil-metil]-3-hidroxi-4-metil-4-p-tolil-ciclobut-2-enona,

N-{2-[(2-hidroxí-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-acetamida o N-{2-[(2-hidroxí-3-metil-4-oxo-3-p-tolil-ciclobut-1-enil)-fenil-metil]-6-metil-1H-indol-3-ilmetil}-N-metil-formamida.

20. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

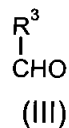


que consiste en el paso de adición de compuestos de la fórmula (II)

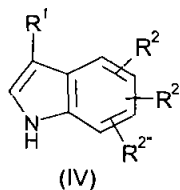


(II)

compuestos de la fórmula (III)



y compuestos de la fórmula (IV)



en las que R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$, R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

21. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

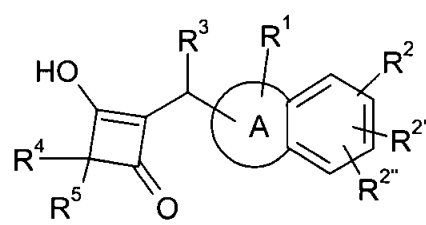
22. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

23. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de la aterotrombosis o del asma.

24. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con la quimasa.

25. El uso según la reivindicación 23, en el que la enfermedad es la aterotrombosis o el asma.

26. La invención tal como se ha definido, en especial con referencia a los nuevos compuestos, compuestos intermedios, medicamentos, usos y procesos.



(I)

**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] 21
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 77
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 243

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 []

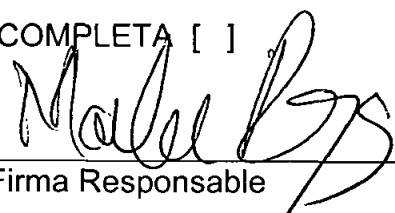
INCOMPLETA []

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

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-030577- -00000-0000

Fecha 2009-03-25 16:06:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 77

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