

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCION
2000-10**

1

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **ABBOTT GmbH & Co. KG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes la
República Federal de Alemania.

Dirección: Max-Planck-Ring 2,
65205 Wiesbaden,
República Federal de Alemania.

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Wiesbaden,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

Fax: 217 92 11

Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 00.001.269 Clase: C07D 249/00

Título del Invento: COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION.

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

BASF AKTIENGESSELLSCHAFT, solicitante de la patente objeto de este expediente, ha cedido su derecho a la patente a la sociedad **ABBOTT GmbH & Co. KG**.

Por lo tanto pido a usted expedir el certificado de patente a favor de **ABBOTT GmbH & Co. KG**, domiciliada en Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, República Federal de Alemania.

6

Comprobante de pago No. 03- 17.169 Fecha: 10 de marzo de 2003

7

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa por \$ 82.000.00



Poderes, si fuere el caso



Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica



Documento que acredita la Cesión debidamente legalizado.

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Documento de Traspaso, Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias.

Assignment with Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO, REPRESENTACION Y PODER

ASSIGNMENT WITH REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

BASF Aktiengesellschaftdomiciliado (s) en 67056 Ludwigshafen
Aleniaaquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) patentes y
solicitudes de patente (s) en Colombia
como sigue: ver anexodeclara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s) dicha(s) patentes
y solicitudes de patente
a ABBOTT GmbH & Co. KGsociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemaniadomiciliada en Max-Planck-Ring 2, 65205
Wiesbaden, Alemania

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

I (we), the undersigned

BASF AKTIENGESELLSCHAFTof 67056 Ludwigshafen, Germanyhereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the patents and patent
applications
in COLOMBIA as follows:
see attached listdeclares by this document that assigns the mentioned
patents and patent applications
to ABBOTT GmbH & Co. KG.a corporation organized and existent under the laws of Germanyand domiciled in Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

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

215

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

Dado y firmado hoy 20 de febrero, 2003
en Ludwigshafen

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

Given and signed this 20th day of February, 2003
in Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

ppa. R. Köster

Cedente

Dr. Reinhold Köster

Abbott GmbH & Co. KG

ppa. H. Danckers

Cesionario

Andreas M. Danckers

directors

ppa. U. Meyer

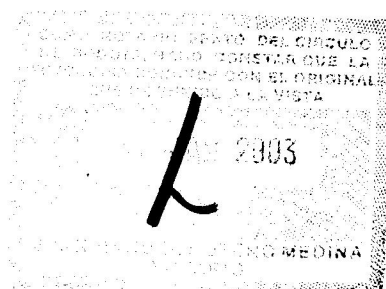
Assignor

Dr. Udo Meyer, directors

ppa. S. Zimmermann

Assignee

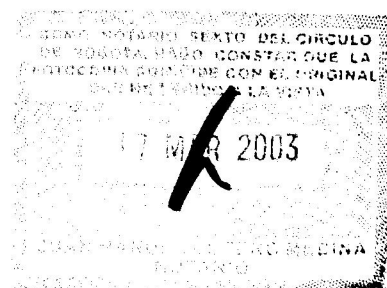
Susanne Zimmermann



ATTACHMENT

216
207

Country	Case number (OZ)	Filing No.	Patent No.
Colombia	0050-046259	96.052.652	26.535
Colombia	0050-046513	97.000.912	27.045
Colombia	0050-047212	97.046.533	
Colombia	0050-048131	98.038.391	
Colombia	0050-048232	98.046.527	
Colombia	0050-048312	98.050.561	
Colombia	0050-048493	98.063.187	
Colombia	0050-048572	98.067.231	
Colombia	0050-048785	99.009.634	
Colombia	0050-048813	99.013.467	
Colombia	0050-048827	99.013.759	
Colombia	0050-049265	99.050.715	
Colombia	0050-049687	00.001.269	
Colombia	0050-050849	00.001.268	
Colombia	0050-050850	00.001.265	



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Reinhold Köster y Dr. Udo Meyer es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Director

de la compañía BASF Aktiengesellschaft

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ludwigshafen

El febrero 20, 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Reinhold Köster and Dr. Udo Meyer is authentic, that the signatory currently acts in the position of directors

of the company BASF AKTIENGESellschaft

a company currently existing and organized under the laws of GERMANY

that the address is Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen/Germany

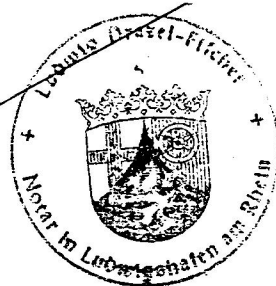
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ludwigshafen

On February 20, 2003

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
- This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|---------------|---------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |
| | |

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Mr. Danckers y Mrs. Zimmermann es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de directores de la compañía ABBOTT GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Max-Planck-Ring 262a Wiesbaden / Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ludwigshafen

El 20 de febrero, 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Mr. Danckers and Mrs. Zimmermann is authentic, that the signatory currently acts in the position of directors of the company ABBOTT GmbH & CO. KG.

a company currently existing and organized under the laws of GERMANY

that the address is Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden/Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ludwigshafen

On February 20, 2003

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)



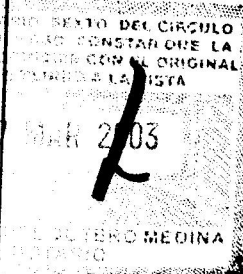
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp 10. Signature



219
210

U.R.Nr. 447/2003

I, Ludwig Draxel-Fischer, notary public at Ludwigshafen/Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm:

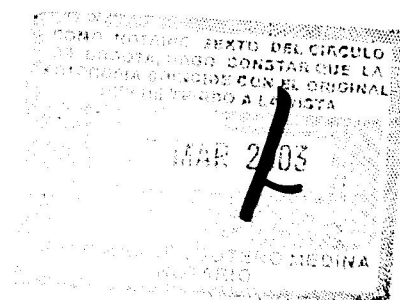
1. BASF Aktiengesellschaft

the foregoing signatures of

- a) graduate chemist Dr. Reinhold **Köster**, chemist
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,
- b) graduate chemist Dr. Udo **Meyer**, chemist, at
Ludwigshafen, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today the competent register of commerce, I herewith confirm that graduate chemist Dr. Köster and graduate chemist Dr. Meyer are directors who are authorized to jointly represent BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhine. I certify that this firm is a legal person duly organized under the laws of the Federal Republic of Germany and that it is registered at the District Court of Ludwigshafen/Germany (HR B 3000);



2. Abbott GmbH & Co. KG

220
211

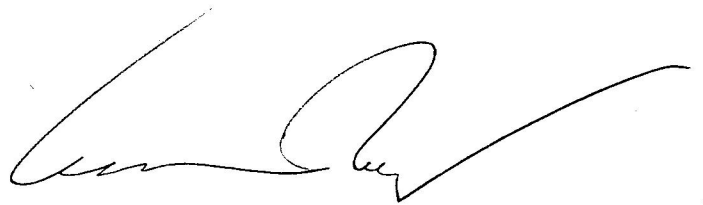
the foregoing signatures of

- a) Mr. Andreas M. Danckers, lawyer
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,
- b) Mrs. Susanne Zimmermann, counsel
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to
me,

are true and valid.

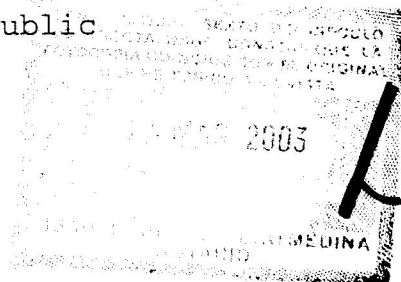
After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 30th day of December, 2002, I herewith confirm that Mr. Danckers and Mrs. Zimmermann are directors who are authorized to jointly represent Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden. I certify that this firm is a legal person duly organized under the laws of the Federal Republic of Germany and that it is registered at the District Court of Wiesbaden/
Germany (HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 20th day of February, 2003



notary public

Wert: 10.000,-- Euro



221
2/2

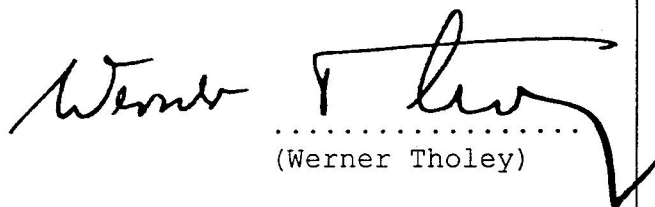
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

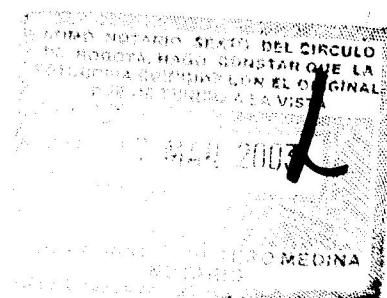
1. Land : Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
Alfred Kluge
3. in seiner Eigenschaft als
öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des Notars Alfred Kluge
in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 26. Februar 2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 225-239/03
9. Siegel/Stempel:
10. Unterschrift


.....
(Werner Tholey)

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €



222
213

Colombia	0050-048312	98.050.561	
Colombia	0050-048493	98.063.187	
Colombia	0050-048572	98.067.231	
Colombia	0050-048785	99.009.634	
Colombia	0050-048813	99.013.467	
Colombia	0050-048827	99.013.759	
Colombia	0050-049265	99.050.715	
Colombia	0050-049687	00.001.269	
Colombia	0050-050849	00.001.268	
Colombia	0050-050850	00.001.265	

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a los cargos del Dr. Reinhold Köster y Dr. Udo Meyer y de la existencia legal de BASF AKTIENGESELLSCHAFT. Dado en la ciudad de Ludwigshafen el 20 de febrero de 2003. (Firma ilegible), Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a los cargos del Sr. Danckers y de la Sra. Zimmermann y de la existencia legal de ABBOTT GmbH & Co. KG. Dado en la ciudad de Ludwigshafen el 20 de febrero de 2003. (Firma ilegible), Notario Público.

U.R. Nr. 447/2003

Yo, Ludwig Draxel-Fischer, notario público de Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente declaro y confirmo que:

1. BASF Aktiengesellschaft

Las firmas que preceden de

214 223

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.03/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Traspaso con Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**, domiciliada en 67056 Ludwigshafen, Alemania, el **CEDENTE**, propietario de las patentes y solicitudes de patentes en Colombia que se mencionan en la lista adjunta, cede dichas patentes y solicitudes de patentes a **ABBOTT GmbH & Co., KG**, el **CESIONARIO**, quien a su vez otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 20 de febrero de 2003 en Ludwigshafen.

BASF Aktiengesellschaft

Por: Firmas ilegibles

Dr. Reinhold Köster . Dr. Udo Meyer, Directores.

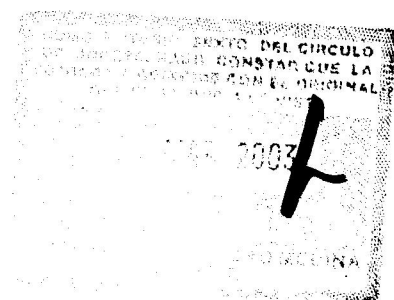
Abbott GmbH & Co. KG

(firmas ilegibles)

Andreas M. Danckers

Susanne Zimmermann

Directores



ANEXO

País	Número de Caso	No. Presentación	Patente No.
Colombia	0050-046259	96.052.652	26.535
Colombia	0050-046513	97.000.912	27.045
Colombia	0050-047212	97.046.533	
Colombia	0050-048131	98.038.391	
Colombia	0050-048232	98.046.527	

25
224

a) Químico graduado Dr. Reinhold **Köster**, químico de Ludwigshafen,
conocido personalmente por mí

b) Químico graduado Dr. Udo **Meyer**, químico de Ludwigshafen,
conocido personalmente por mí

Son correctas y válidas.

Después de revisar hoy el registro de comercio correspondiente,
por el presente confirmo que el químico graduado Dr. Köster y el
químico graduado Dr. Meyer, son directores autorizados para
representar conjuntamente a BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/Rhine. Certifico que esta firma es una persona
jurídica debidamente organizada bajo las leyes de la República
Federal de Alemania y que está registrada en la Corte de Distrito
de Ludwigshafen/Alemania (HR B 3000);

1. **Abbot GmbH & Co. KG**

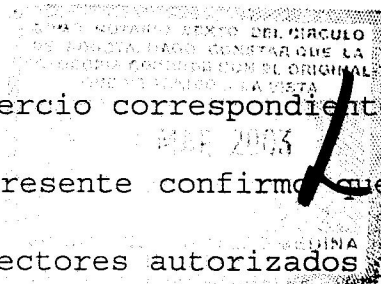
Las firmas que preceden de

a) Sr. Andreas M. **Danckers**, abogado de Ludwigshafen/Rhine,
conocido personalmente por mí

b) Sra. Susanne **Zimmermann**, asesora de Ludwigshafen/Rhine,
conocida personalmente por mí

Son correctas y válidas.

Después de revisar hoy el registro de comercio correspondiente de
fecha 30 de diciembre de 2002, por el presente confirmo que el
Sr. Danckers y la Sra. Zimmermann son directores autorizados para
representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden.
Certifico que esta firma es una persona jurídica debidamente



216 225

organizada bajo las leyes de la República Federal de Alemania y
que está registrada en la Corte de Distrito de Wiesbaden/
Alemania (HR A 4888);

Ludwigshafen/Rhine, 20 de febrero de 2003

(Firma ilegible) Notario Público.

El documento lleva Apostilla otorgada en alemán bajo el No. 91
Eb-225-239/03 por Werner Tholey, traducción de la cual se adjunta
a la presente.

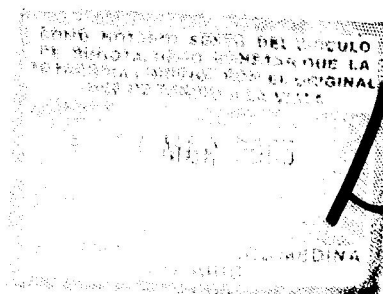
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

COLO 13676-804-001-8

WPCL 002F - ID 2267

MAR 14/03

Maria S. Martelo
TRADUCCION No.: 28.03/03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



217
1 226

TRADUCCION OFICIAL No. 9435

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que se encuentran a continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, mediante el cual la firma BASF AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en 67056 Ludwigshafen, Alemania, aquí llamada CEDENTE, propietaria de las patentes y solicitudes de patentes en Colombia, declara que cede dichas patentes y solicitudes a ABBOTT GmbH & Co. KG, domiciliada en 65205 Wiesbaden, Alemania, aquí llamada la CESIONARIA, la cual acepta dicho traspaso y nombra a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, como sus representantes. Dado y firmado el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania. Hay 4 firmas ilegibles.

Sigue autenticación notarial (sociedad) en español e inglés de las firmas de los representantes legales de BASF

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia

218
2 227

Aktiengesellschaft, domiciliada en Ludwigshaen, Alemania; dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer. (sello notarial redondo, en tinta)

Sigue autenticación notarial (sociedad) en español e inglés de las firmas de los representantes legales de ABBOTT GmbH & Co. KG, domiciliada en Wiesbaden, Alemania; dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer. (sello notarial redondo, en tinta)

Sigue Certificacion notarial No. 447/2003 sobre la autenticidad de las firmas de los respectivos representantes legales de BASF Aktiengesellschaft y Abbott GmbH & Co. KG así como sobre la existencia de las dos empresas. Dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

LUZ ANSILAGA DE HENBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Ansilaga de Henber
Resolución No. 599 Minjusticia



219
278
3

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Kluge
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del notario de Ludwigshafen am Rhein,
Alfred Kluge

Certificado

5. en Frankenthal (Pfalz)
6. el 26 de febrero 2003
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 91 Eb -225-239/03
9. Sello
(hilo y oblea del Tribunal
Regional)
10. Firma
Edo.: firma ilegible
(Werner Tholey)

Costas:

Derechos 13,50 €

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

Bogotá, 10 de marzo 2003.

Luz Arriaga de Herber
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 001 de 2003





210
229

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Patronacion : 00001229 00000000 Folios: 17
Fecha (AMDI): 2000-03-28 17:13:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 002 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000174007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 17,100
FECHA : MARZO 10 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	0005607	10/03/2003	20,101,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

TOTAL CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA

12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES

82,000.00

TOTAL :

82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

Celo 13676-803-011-B

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

26
230

2004-11-11
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 29 de octubre de 2004

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: 10416

ASUNTO

Radicación: 00-1269

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆capítulo descriptivo, folios 2 a 72;
- ◆capítulo reivindicatorio modificado, folios 195 a 198;
- ◆1° examen de forma, folios 95 y 96;
- ◆respuesta al 1° examen de forma, folios 186 a 189;
- ◆2° examen de forma, folio 209;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 101 a 181;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 211 y 212.

Objeto de la invención:

El título de la invención "COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACIÓN".

Tiene como objeto los compuestos 3,4,5 sustituidos de 1,2,4 triazol, y las formulaciones que los comprenden.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K
31/41 // 31/4196

22
231

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”*

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 12 de enero 1999. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	US4338453	Aminoalkyl-1,2,4-triazoles	06-jul-1982
D2	US4577020	Aminoalkyl and aminoalkenyl triazoles as anti-psychotic agents	18-mar-1986
D3	WO9602520	Triazole compounds and their use as dopamine-D ₃ -ligands	01-feb-1996
D4	WO9725324	Substituted aza and diazacycloheptane and cyclooctane compounds and their use	17-jul-1997

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la

22
232

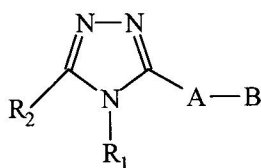
invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: “Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.” “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

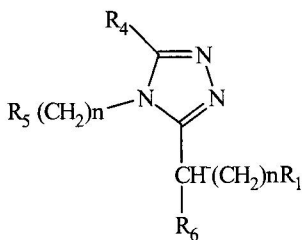
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

La solicitud en estudio reclam compuestos 3,4,5 sustituidos de 1,2,4 triazol de formula:



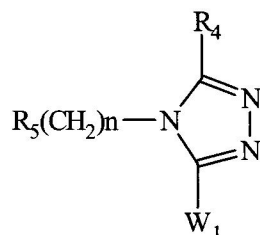
Y sus sales de ácido fisiológicamente compatibles.

-La anterioridad D1 enseña compuestos y composiciones que comprenden compuestos



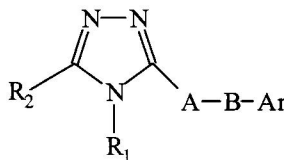
Igual que en la solicitud en estudio es 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, pero existe una diferencia con la solicitud en estudio es el sistituyente del sustituyente, de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino biciclicofusinado de C₉ -C₁₀, mientras en la D1 es un ciclico piperidinil sustituido.

-D2 describe compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido de formula:



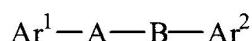
Igual que en la solicitud en estudio es 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, para cuando en la posición 5 del anillo triazol, el sustituyente el significado del sustituyente (W_1) es (a), (b) o (c) y el significado de $-NR_1R_2$ es la fórmula V; entonces esos compuestos son reclamados como nuevos en la solicitud en estudio, lo que indica que los compuestos reclamados, en la solicitud en estudio carecen de novedad.

-D3 describe compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido de fórmula:



Cuando hacemos la comparación con la solicitud en estudio, vemos una diferencia, es el sustituyente del sustituyente de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino bicíclico fusionado tricíclico, mientras en la D3 puede ser un sistema bicíclico, pero formado por dos monocíclicos no fusionados, siendo uno de ellos de enlace central y es nitrogenado.

-D4 enseña compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustidos de formula:



Cuando hacemos la comparación con la solicitud en estudio, vemos una diferencia, es el sustituyente del sustituyente de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino bicíclico fusionado sin heteroátomos mientras en la D3 es un puede ser bicíclico con heteroátomos, y otro anillo de enlace.

Si observamos todas las anterioridades observamos que la única diferencia que se encuentra de D1, D3 y D4 con la solicitud en estudio es el sustituyente sobre el sustituyente de la posición 5 del anillo 1,2,4 tetrazol, por lo tanto se considera nueva la invención reclamada, respecto a esas anterioridades.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

225
234

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Observando los documento D1, D3 y D4 y la anterioridad demos que en todos enseña el compuesto 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, o sea, se toma el el 1,2,4-triazol como la parte central de la molécula y luego se le sustituye las posiciones 3,4,5, además, vemos que a su vez se diferencian entre sí, solamente por una modificación del sustituyente que posee el sustituyete denominado “B” que esta en la posición 5 del triazol, y además no se modifica el efecto farmacológico, entonces la oficina considera que se deriva evidentemente del estadote la técnica, porque para una persona del nivel medio del arte, puede hacer una modificación sobre el mismo sustituyente de la posición 5 del triazol y esperar que conserve su efecto farmacológico como en todas las anterioridades y dicha modificación no seria una solución original, porque no se aparta del camino previsto por las anteriores, por lo tanto se considera que, la presente solicitud no posee nivel inventivo.

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectadas así:

No.	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1.	US4338453	1 a 10	Nivel inventivo
D2	US4577020	1 a 10	Novedad y nivel inventivo
D3	WO9602520	1 a 10	Nivel inventivo
D4	WO972534	1 a 10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

19 NOV 2004

CONCEPTO TÉCNICO No. 1446	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.20201
---------------------------	---------------------------------------

226
235

United States Patent [19]
Gall

[11] **4,338,453**
[45] **Jul. 6, 1982**

[54] **AMINOALKYL-1,2,4-TRIAZOLES**

- [75] **Inventor:** Martin Gall, Kalamazoo, Mich.
[73] **Assignee:** The Upjohn Company, Kalamazoo, Mich.
[21] **Appl. No.:** 187,920
[22] **Filed:** Sep. 17, 1980
[51] **Int. Cl.³** C07D 249/08; C07D 241/06;
C07D 233/10; C07D 295/02
[52] **U.S. Cl.** 548/263; 548/262;
548/333; 548/336; 546/193; 546/210; 544/366
[58] **Field of Search** 546/193, 210; 548/262,
548/263

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,505,350	4/1970	Doebel et al.	548/336
3,651,080	3/1972	Doebel et al.	548/336
3,882,134	5/1975	Baldwin et al.	546/193
3,910,943	10/1975	Gall et al.	548/262
4,102,889	7/1978	Baldwin et al.	546/193
4,111,944	9/1978	Novello et al.	546/193
4,115,572	9/1978	Paul et al.	548/336
4,207,324	6/1980	Matsumura et al.	548/335

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

810117	5/1974	Belgium	
856356	1/1978	Belgium	
875846	10/1979	Belgium	
2524119	12/1975	Fed. Rep. of Germany	548/262
2132632	2/1972	France	548/336
54-109974	8/1979	Japan	
1134580	10/1967	United Kingdom	
2016011	3/1979	United Kingdom	548/336

OTHER PUBLICATIONS

Agents and Actions, 9:235-238, (1979) H. G. Johnson, et al.
Journal of Medicinal Chemistry, 21, No. 6, 542-548, (1978), Martin Gall et al.
Merck Manual 12th ed. 465-471 (1972).
Goodman and Gillman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., 728-744 (1970).
Antwoulers, F., et al., Experientia 33:1657 (1977).
Gonsior, E., et al., Intern. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm. 17:283 (1979).

Primary Examiner—Anton H. Sutto

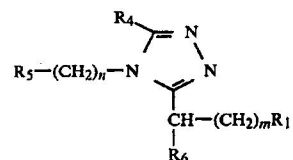
Assistant Examiner—Sharon A. Gibson

Attorney, Agent, or Firm—Lawrence T. Welch

[57]

ABSTRACT

Novel aminoalkyl triazoles are provided which are useful for the treatment of sensitized humans and animals for allergies and anaphylactic reactions. Additionally, a number of the compounds are useful in the treatment of hypertension. These compounds are of the formula



wherein R₄ is hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, sulfonyl, or sulfinyl, R₅ is aryl, R₆ is hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, or alkanoyloxy, and R₁ is piperidinyl or amino.

16 Claims, No Drawings

DI

236
227

4,338,453

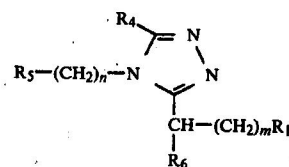
38

I claim:

1. A compound according to formula 1

CXII

5



10

CXIII

or a pharmacologically acceptable salt thereof,
wherein m is zero, one, 2 or 3;

15

wherein n is zero, one or 2,
wherein R₁ is:

(a) 1-piperidiny1 substituted at the 3 or 4 position by
R₁₅, wherein R₁₅ is defined as below;

(b) —N(CH₃)—(CH₂)_p—R₁₅, wherein R₁₅ and p
are defined as below and wherein p is 1, 2, or 3;

20

or

(c) —NH—(CH₂)_p—R₁₅ wherein R₁₅ is as defined
as below and wherein p is 1, 2, or 3;

CXXI

wherein R₄ is:

(a) hydrogen;

(b) alkyl of one to three carbon atoms, inclusive;

(c) R₅₄OCH₂—, wherein R₅₄ is as defined below;

(d) —CH(R₃₅)(OH);

(e) —R₃₅

30

(f) —SH;

(g) S(O)_qR₁₇, wherein q is zero, one or two; and
R₁₇ is as defined below;

CXXII

(h) 1-hydroxy-1-cyclohexyl; or

(i) 1-cyclohexen-1-yl;

35

wherein R₅, R₁₅, R₂₅, and R₃₅ are the same or differ-
ent and are

(i) 2, 3, or 4 pyridinyl, or

(ii) phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro,
bromo, alkyl of from one to 3 carbon atoms, or
alkoxy of from one to 3 carbon atoms, or

40

(iii) phenyl substituted by one trifluoromethyl
and zero to one of the previous phenyl substit-
uents;

CXXXI

wherein R₆ is:

(a) hydrogen;

(b) —OR₅₄;

(c) alkanoyloxy of from one to 3 carbon atoms; or
(d) alkyl of from one to 3 carbon atoms; with the

45

proviso that when m is zero, R₆ does not contain
oxygen; and

CXXXII

wherein R₁₇ is methyl, phenyl, benzyl, or 2-
phenylethyl; and wherein R₅₄ is hydrogen or alkyl
of one to 3 carbon atoms; or an enantiomer when
R₄ is —CH(R₃₅)OH or when R₆ is not hydrogen or
diastereomer when R₄ is —CH(R₃₅)OH and R₆ is
not hydrogen of such compound.

55

2. A compound of claim 1, wherein n is zero and R₆
is hydrogen.

CXXXIII

3. A compound of claim 2, wherein m is 2.

4. A compound of claim 1 selected from the group
consisting of
N-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-
triazole-3-propanamine,

65

5-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-
3-ethanamine,

N,5-dimethyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-
triazole-3-ethanamine,

37

-continued
CHART K

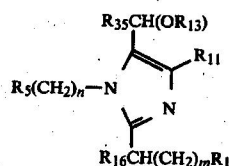
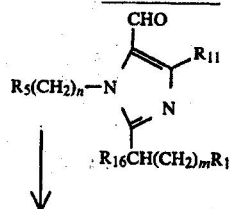


CHART L

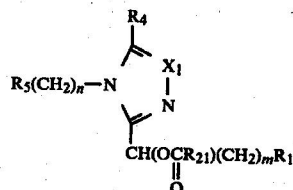
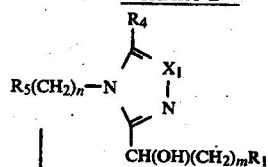
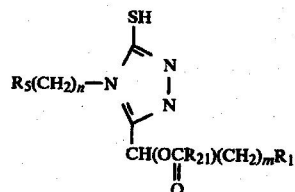
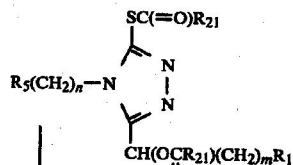
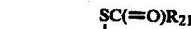
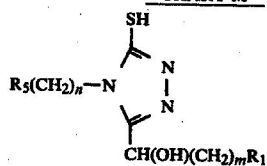


CHART M



237
228

4,338,453

39

40

- N-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine,
4-(Phenylmethyl)-2-[3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl(propyl))-piperidine,
N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-propanamine,
 α -[[[2-(3,4-dichlorophenyl(ethyl)methylamino)methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol,
 α -[[[2-(4-chlorophenyl)ethyl)methylamino)methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, and
5-[3-[methyl(phenylethyl)amino]propyl]- α -4-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol.
5. N-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine, a compound of claim 4.
6. A compound of claim 2, wherein m is one or two, and R_4 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, $S(O)_qR_{17}$ wherein q is zero, or $-CH(R_{35})-(OH)$, wherein R_5 and R_{35} are phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro or bromo.
7. 5-Methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethanamine, a compound of claim 4.
8. N,5-Dimethyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethanamine, a compound of claim 4.

9. N-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine, a compound of claim 4.
10. 4-(Phenylmethyl)-1-[3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-propyl]-piperidine, a compound of claim 4.
11. N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-propanamine, a compound of claim 4.
12. α -[[[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl)methylamino]-methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol, a compound of claim 4.
13. α -[[4-(4-Chlorophenyl)-1-piperazinyl)methyl]-5-methyl-4-phenyl-4-1,2,4-triazole-3-methanol, a compound of claim 4.
14. α -[[[2-(4-Chlorophenyl)ethyl)methylamino)methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, a compound of claim 4.
15. 5-[3-[Methyl(phenylethyl)amino]propyl]- α -4-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, a compound of claim 4.
16. 4-Phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-propan-amine, a compound of claim 4.
* * * * *

25

30

35

40

45

50

55

60

65

United States Patent [19]
Gall

[11] **Patent Number:** 4,577,020
[45] **Date of Patent:** * Mar. 18, 1986

[54] **AMINOALKYL AND AMINOALKENYL
TRIAZOLES AS ANTI-PSYCHOTIC AGENTS**

[75] **Inventor:** Martin Gall, Kalamazoo, Mich.

[73] **Assignee:** The Upjohn Company, Kalamazoo,
Mich.

[*] **Notice:** The portion of the term of this patent
subsequent to Jul. 6, 1999 has been
disclaimed.

[21] **Appl. No.:** 460,723

[22] **Filed:** Jan. 25, 1983

[51] **Int. Cl.⁴** C07D 403/06; C07D 249/08;
A61K 31/495; A61K 31/41

[52] **U.S. Cl.** 544/366; 546/208;
546/210; 548/269

[58] **Field of Search** 544/366; 542/425;
546/208, 210; 548/269

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,910,943	10/1975	Gall	544/366
3,969,366	7/1976	Wade et al.	544/366
4,338,453	7/1982	Gall	548/263
4,404,382	9/1983	Gall	544/366
4,408,049	10/1983	Gall	544/366

Primary Examiner—George F. Lesmes

Assistant Examiner—S. A. Gibson

Attorney, Agent, or Firm—Lawrence T. Welch

[57] **ABSTRACT**

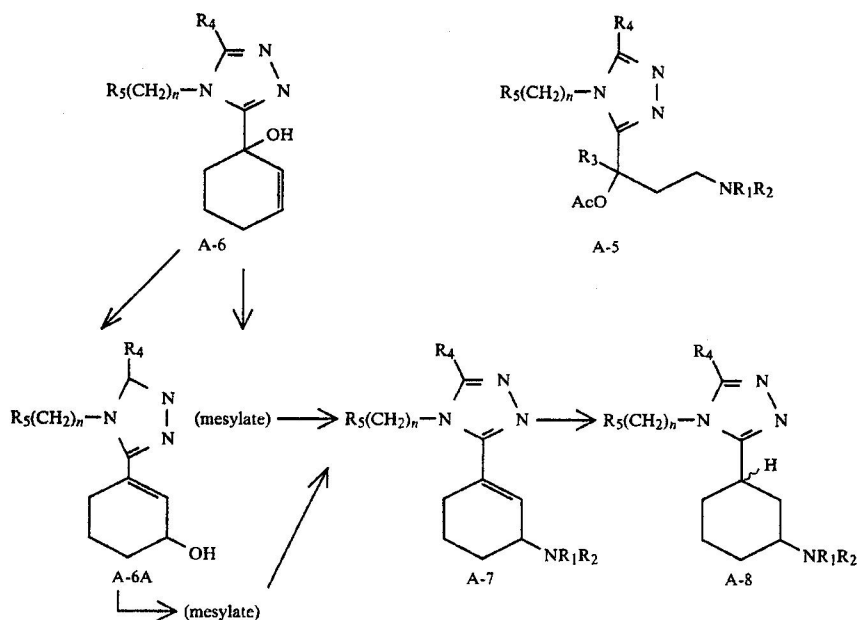
The present invention provides certain aminoalkyl and aminoalkenyl triazoles which are useful as anti-psychotics. Certain of these aminoalkyl triazoles were previously known as anti-allergy agents.

5 Claims, No Drawings

DZ

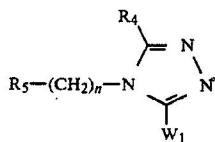
-continued

CHART A



I claim:

1. A compound of the Formula I,

or an enantiomer or stereoisomer thereof,
wherein R₄ is

- (a) hydrogen,
- (b) (C₁-C₃) alkyl,
- (c) -CH₂OH,
- (d) -CH₂OCOCH₃,
- (e) -S(O)₂CH₃,
- (f) -SCH₂CH₃, or
- (g) -R₁₅;

wherein R₅, R₁₅, and R₂₅ are the same or different
and are

- (a) phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro, bromo, alkyl of from one to 3 carbon atoms, nitro, or alkoxy of from one to 3 carbon atoms, or
- (b) phenyl substituted by one trifluoromethyl and zero to one of the previous phenyl substituents;

wherein W₁ is

- (a) cis-C(R₃)=CH-CH₂NR₁R₂,
- (b) trans-C(R₃)=CH-CH₂NR₁R₂,
- (c) -C(CH₃)(OR₁₄)-CH₂-CH₂NR₁R₂,
- (d) a substituent of the Formula III, or

35

I 40

(e) a substituent of the Formula IV;

45

50

wherein -NR₁R₂ is

- (a) -N(CH₃)-CH₂(CH₂)_m-R₂₅,
- (b) -NH-CH₂(CH₂)_m-R₂₅,
- (c) a substituent of the Formula V,

55

(d) a substituent of the Formula VI,

65

(e) a substituent of the Formula VII, or

III

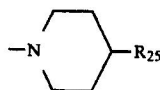
IV

V

VI

239
250

17



(f) $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}_{51})_2$;

wherein R_{14} is

(a) hydrogen,

(b) $-\text{COCH}_3$, or

(c) $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$;

wherein R_{51} is

(a) phenyl,

(b) p-fluorophenyl, or

(c) p-chlorophenyl;

wherein R_3 is

(a) hydrogen or

(b) methyl;

wherein the dotted line represents a single or double bond;

wherein m is an integer of from one to 2, inclusive;

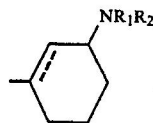
wherein n is an integer of from zero to 3, inclusive;

and

wherein q is an integer of from zero to 2, inclusive; or a pharmacologically acceptable acid addition salt; or solvate or hydrate thereof.

2. A compound of claim 1, wherein n is zero.

3. A compound of claim 2, wherein R_4 is hydrogen or methyl and W_1 is trans- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OR}_{14})-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$, or a substituent of the formula III



4. A compound of claim 3, wherein R_5 is phenyl or ortho-, meta-, or para-halo phenyl, and W_1 is trans- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ wherein $-\text{NR}_1\text{R}_2$ is

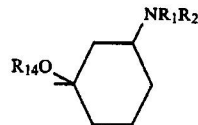
4,577,020

18

VII

$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -phenyl or a substituent of the formula VI

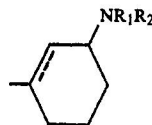
5



IV

10 or W_1 is a substituent of the formula III

15



III

and the dotted line represents a double bond.

5. A compound of claim 4 selected from the group consisting of

4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine, and its (E)-2-butenedioate (1:1), ethyl acetate solvate (2:1), hydrate;

α , 5-Dimethyl- α -[2-[methyl(2-phenylethyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol;

1-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propenyl]-4-phenylpiperazine;

(E)-3-methyl-5-[3-([methyl(2-phenylethyl)amino]-1-propenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole;

N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine;

(E)-4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propenyl]benzeneethanamine;

4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine;

Cis-N-methyl-3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-phenylethyl)cyclohexamine and

Trans-N-methyl-3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-phenylethyl)cyclohexanamine.

* * * * *

PCT WELTORGANISATION
Internat
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖF
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A



WO 9602520A1

241
232

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

C07D 249/12, 249/14, 249/08, 401/06,
401/12, 403/12, 401/14, A61K 31/41,
31/505, 31/435, 31/53

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/02781

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 25 144.0

15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLENDahl, Beate
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg
21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer
[DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545
(US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen
49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];
Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHEN-
DORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5,
D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE];
Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER,
Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim
(DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

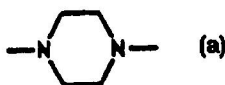
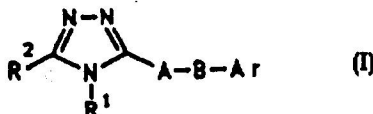
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE-D₃-LIGANDS

(54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN



(57) Abstract

The present invention relates to triazole compounds of formula (I) in which R¹, R² stand for H or different substituents, A stands for a bivalent group, B stands for a rest of the formula (a), (b) or (c) and Ar stands for optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl or triazinyl. The compounds of the invention have a high affinity for the dopamine-D₃-receptor and are therefore usable for the treatment of diseases responding to dopamine-D₃-ligands.

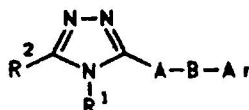
(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² für H oder verschiedene Substituenten bedeuten, A für eine zweiwertige Gruppe steht, B für einen Rest der Formel (a), (b) oder (c) steht und Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

D3

P a t e n t a n s p r ü c h e

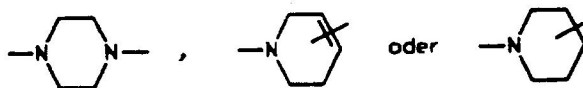
1. Triazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³,
CONR³, NR³CO, COO, OCO, C₃-C₆-Cycloalkylen oder einer
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R¹ für H, CO₂R³, NR³R⁴, OR⁴, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Al-
kyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder
Halogen substituiert ist, steht;

R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für
CF₃, SR³, Halogen oder CN steht;

R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,
OC₁-C₈-Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist,
steht;

R⁴ die für R³ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für

243
23

COR^3 oder CO_2R^3 steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

R^1 für H, CO_2R^3 , NR^3R^4 , OR^4 oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

R^3 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt

244
23

sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und A, B, R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

15

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

20

R¹ für H, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

25

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, Phenyl-C₁-C₈-alkyl oder C₁-C₈-Alkyl stehen, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder CF₃ steht; und

30

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR⁴, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, CN, Halogen, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl

35

245
236

sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und

A, B, R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

15

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

20

R¹ für H, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

25

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, Phenyl-C₁-C₈-alkyl oder C₁-C₈-Alkyl stehen, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder CF₃ steht; und

30

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR⁴, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, CN, Halogen, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl

35

246
23X

und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen, steht;

R^2 für H, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR^3R^4 , wobei R^3 und R^4 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_8 -Alkyl stehen, OR^4 , wobei R^4 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht, oder CF_3 steht;

A für C_1-C_{10} -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^3 umfaßt, wobei R^3 wie oben definiert ist;

Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN, SR^3 , Halogen, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, OR^4 , NO_2 , NR^3R^4 , CHF_2 und CF_3 , wobei R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen besitzen.

6. Verbindungen nach Anspruch 5 der Formel I, worin

A für SC_3-C_{10} -Alkylen, OC_3-C_{10} -Alkylen oder $NR^3-C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, wobei R^3 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^2 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzt;

247
30

B für



steht:

- 5 Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃ oder CN stehen.
- 10 7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei Substituenten aufweist, die sich in 3-Stellung bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent CF₃, CHF₂ oder C₁-C₈-Alkyl ist und der andere Substituent H oder C₁-C₈-Alkyl ist.
- 15 8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
- 20 Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CN, CF₃, CHF₂ und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;
- 25 R¹ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;
- 30 R² für H, NR³R⁴ oder OR⁴ steht, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₈-alkyl stehen;
- 35 A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, wobei R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung; und
- B wie in Anspruch 1 definiert ist.

248
239

9. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

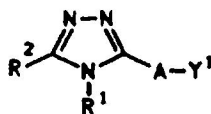
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CF₃, CN, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

R¹ für H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder OR⁴ steht, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht; und

R², A und B wie in Anspruch 8 definiert sind.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

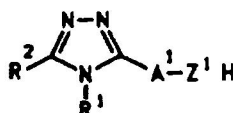


umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

249
240

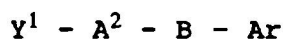
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



5

worin Z^1 für O, S oder NR^3 steht und A^1 für $\text{C}_0\text{-C}_{18}$ -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

10



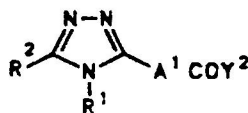
worin Y^1 , die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A^2 für $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

15

- iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin
A die Gruppe COO oder CONR^3 umfaßt:

20

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



25

worin Y^2 für OH, $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:

30



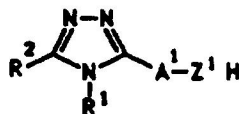
35

worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z^1 für OH oder NHR^3 steht, umsetzt,

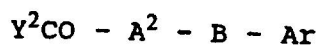
250
241

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV



worin Z^1 für O oder NR^3 steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A^2 und Y^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei in den obigen Formeln R^1 , R^2 , A, B und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen.

13. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 verabreicht.



251
242

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 403/12, 403/04, 243/08, 409/12, 213/73, 403/14, 401/14, A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/25324 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juli 1997 (17.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00106 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Januar 1997 (10.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 00 934.0 12. Januar 1996 (12.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). BLANK, Stefan [DE/DE]; Drachenfelsstrasse 47, D-67065 Ludwigshafen (DE). STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Strasse 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Lud- wigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67112 Altrip (DE). (74) Anwalt: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER; Post- fach 86 06 49, D-81633 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	

D 4

(54) Title: SUBSTITUTED AZA- AND DIAZACYCLOHEPTANE AND CYCLOOCTANE COMPOUNDS AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AZA- UND DIAZACYCLOHEPTAN- UND -CYCLOOCTANVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract

The present invention concerns aza- and diazacycloheptane and cyclooctane compounds from the following formula (I) $Ar^1-A-B-Ar^2$ wherein Ar^1 , A, B, and Ar^2 have the meanings given in the description. The compounds according to the invention possess a high affinity with the dopamine-D₃-receptors and can therefore be used for the treatment of illness, which react to dopamine-D₃-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Aza- und Diazacycloheptan- und -cyclooctanverbindungen der folgenden Formel (I) $Ar^1-A-B-Ar^2$, worin Ar^1 , A, B und Ar^2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

252
243

Patentansprüche

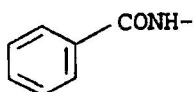
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

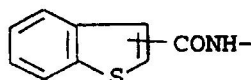


worin
Ar¹ für

10



oder



- 15 oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR¹, Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist,
- 20 C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Cycloalkyl, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, NR¹R², SR¹, CF₃, CHF₂, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, Acyl, Phenyl, Amino, Nitro, Cyano oder Halogen substituiert ist, Phenoxy, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert ist,
- 25 C₁-C₆-Alkanoyl oder Benzoyl;

R¹ für H, Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist, steht;

- 30 R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR¹ oder CO₂R¹ steht;

- 35 A für eine C₃-C₁₅-Alkylengruppe steht, wenn Ar¹ für C₆H₅CONH steht, oder, wenn Ar¹ einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus bedeutet, für eine C₄-C₁₅-Alkylengruppe oder eine C₃-C₁₅-Alkylengruppe steht, die wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR¹, einer Doppel- und einer Dreifachbindung, wobei R¹ wie oben definiert ist,

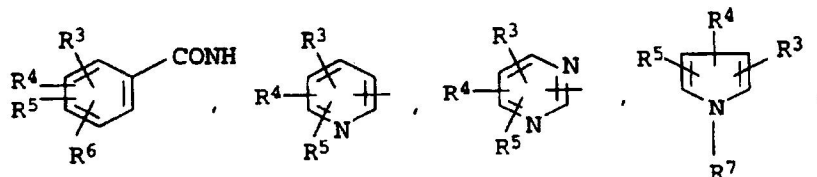
- 40 B für einen 7- oder 8-gliedrigen gesättigten Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen steht, wobei sich die Stickstoffheteroatome in 1,4- oder 1,5-Position befinden und der Ring in 1-Position an den Rest A und in 4- oder 5-Position an den Rest Ar² gebunden ist und wobei der Ring außerdem eine
- 45 Doppelbindung in 3- oder 4-Position aufweisen kann;

253
24A

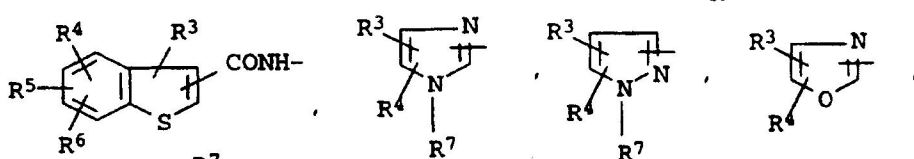
- Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR¹, Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Alkoxyalkyl, Halogenalkyl, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃, wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann und wobei Ar² nicht für einen Pyrimidinylrest stehen kann, der mit 2 Hydroxygruppen substituiert ist, und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Ar¹ für

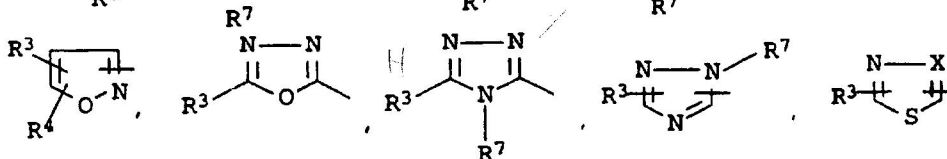
20



25



30



35

steht, worin

R³ bis R⁶ unabhängig voneinander für H oder die in Anspruch 1 genannten Substituenten des Restes Ar¹ stehen,

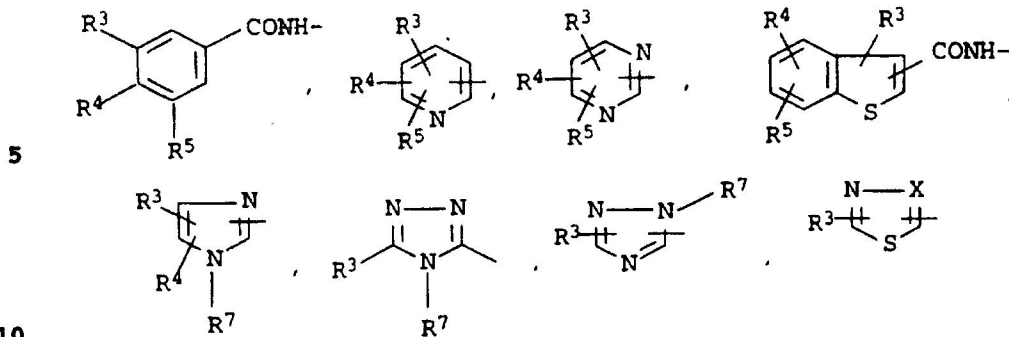
R⁷ die in Anspruch 1 für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für Cycloalkyl steht und

40

X für N oder CH steht.

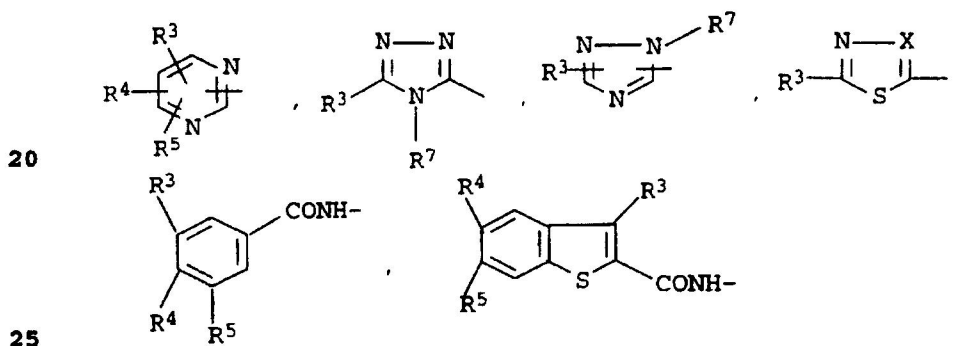
3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Ar¹ für

45

254
245

steht, worin R^3 bis R^5 , R^7 und X die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel I, worin
15 Ar^1 für



steht,
worin R^3 bis R^5 , R^7 und X die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

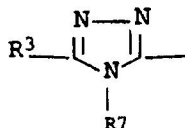
30

5. Verbindungen nach Anspruch 4 der Formel I, worin R^3 , R^4 und R^5
unabhängig voneinander für H, OR^1 , Alkyl, NR^1R^2 , Halogen, Phenoxy, CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, Acyl oder Halogen substituiert ist, oder $COOR^1$ steht;
35 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, Alkyl oder Benzyl stehen;
 R^7 für H, Alkyl oder Cycloalkyl steht; und
 X für N oder CH steht.
- 40 6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei R^3 bis R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^1 , NR^1R^2 , Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, Acyl oder Halogen substituiert ist, und Halogen, wobei R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R^7 für H oder Alkyl steht
45 und X für N steht.

255
246

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar^1 für Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls durch OH, OAlkyl oder OBenzyl substituiert ist.

- 5 8. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar^1 für



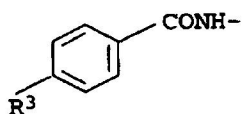
10

steht, worin R^3 für NR^1R^2 steht, wobei R^1 und R^2 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzen und R^7 für H oder Alkyl steht.

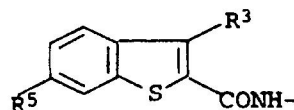
15

9. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar^1 für Thiadiazol steht, das gegebenenfalls durch NR^1R^2 substituiert ist, wobei R^1 und R^2 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 20 10. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar^1 für



oder



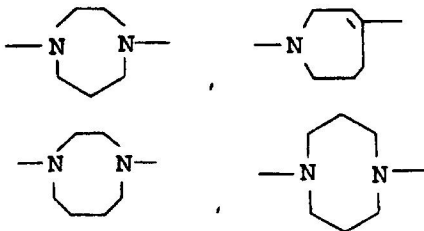
25

steht, worin R^3 und R^5 unabhängig voneinander für H oder Halogen, Alkyl oder Phenyl stehen.

11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin A für $-\text{Z}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -Alkylen, insbesondere $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ oder für einen linearen $-\text{Z}-\text{C}_7-\text{C}_{10}$ -Alkylenrest steht, wobei Z an Ar^1 gebunden ist und für CH_2 , O oder S steht.

35

12. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin B für



40

45

steht.

25
247

13. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar^2 für Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 5 C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkinyl, Halogen, CN, Halogenalkyl, OAlkyl, NO_2 , Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
14. Verbindungen nach Anspruch 13 der Formel I, worin der und die
- 10 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1-C_6 -Alkyl, NO_2 , und Halogenalkyl, insbesondere CF_3 , CHF_2 und CF_2Cl .
15. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.
16. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

25

30

35

40

45

248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-1269

EDICTO No. 3947

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 4408 de 28-FEB-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Basf Aktiengesellschaft., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 28 FEB. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 08-ABR-2005 

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 3947

Este edicto se desfija hoy 21-ABR2005 a las cinco (5:00 p.m.) 