

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

97B
955
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00013-0000

Fecha: 2007-11-19 16:44:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 41

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 4

Referencia : Expediente No. 01.109.589
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL COMO LIGANDOS PARA GABAA.**
Solicitante : NEUROGEN CORPORATION AND PFIZER, INC
Fecha de Solicitud : 21 de diciembre de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **8412** notificado por fijación en lista del 12 de julio de 2007.

2. Mediante mi memorial de fecha 4 de octubre de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **8412**.

3. Mediante el Oficio No. **8412** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 73 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios

sugeridos por su Despacho, que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- Las reivindicaciones se han limitado a compuestos benzimidazol. Adicionalmente, se ha definido el término "heterocicloalquilo" en los sustituyentes R_1 - R_4 de acuerdo con las Tablas 1-8 de la descripción.
- De la misma forma, R_5 ha sido limitado a alquilos, cicloalquilos, cicloalquil-alquilos, arilos o arilalquilos. El soporte para esta corrección se puede encontrar igualmente en las Tablas 1-8 de la descripción.
- Las definiciones del anillo X_1 - X_2 -Y se han limitado a los ejemplos descritos y las modalidades preferidas. En particular, hemos limitado el anillo X_1 - X_2 -Y a un heteroarilo de 5-miembros.
- La nueva reivindicación 62 (antigua reivindicación 90) se ha redactado de forma tal que se han limitado los compuestos a aquellos que se encuentran soportados completamente en los ejemplos y en las tablas de la descripción, los cuales se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.
- El número de reivindicaciones se ha reducido de 101 a 73 debido a la eliminación de las reivindicaciones que no cubren el benzimidazol.

Finalmente, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que si bien comprendemos que el mismo es autónomo en cuanto al estudio de patentabilidad se refiere, el pliego reivindicatorio de la presente invención ha sido objeto de patente en Estados Unidos bajo el número de patente US 6.913.918.

2.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio como consecuencia de las tres (3) objeciones expresamente formuladas al mismo en la Acción Oficial quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego contiene un número limitado de reivindicaciones, reivindica un producto en los términos sugeridos por su Despacho, la materia reivindicada se encuentra sustentada en los ejemplos de la descripción y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3.2 EVALUACIÓN DE LA UNIDAD DE INVENCION

Su Despacho considera que la solicitud carece de unidad de invención, ya que afirma que se reivindica un número elevado de compuestos hasta el punto que no se alcanza a vislumbrar el objeto real de la invención.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que las nuevas reivindicaciones poseen un único concepto inventivo, toda vez que la definición de sus sustituyentes ha sido limitada a los compuestos que se encuentran sustentados en los ejemplos de la descripción y los mismos solo mencionan una clase de compuestos, *benzimidazoles*.

En vista de lo anterior, se considera que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, este ahora cumple con el requisito de unidad de invención ya que involucra un único concepto inventivo, por lo tanto queda subsanada la objeción que sobre unidad de invención hizo ese Despacho.

3.3 EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Ese Despacho considera que las reivindicaciones 78 a 88 de la presente invención se encuentran incursas en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486.

3

El literal (d) del artículo 20 de la Decisión 486 establece:

"Artículo 20.- No serán patentables:

d) Los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales". (Subrayado fuera del texto)".

Así entonces, es claro que no todos los métodos de diagnóstico están excluidos de patentabilidad, únicamente aquellos "*aplicados a seres humanos o animales*". El término "*aplicados a*" en el texto de la excepción de patentabilidad es por consiguiente de clara y considerable importancia por cuanto los métodos de diagnóstico allí excluidos de este privilegio no son todos aquellos que de cualquier manera estén relacionados con humanos o animales sino solo los "*aplicados a*" ellos.

Así entonces, es claro que la excepción de patentabilidad se limita únicamente a aquellos métodos de diagnóstico que involucran la realización de un procedimiento sobre el cuerpo durante el proceso diagnóstico, y por ende, los procesos *in vitro que emplean células extraídas de los humanos o animales* no están incluidos dentro de dicha excepción.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que *El Manual Para El Examen De Solicitudes De Patentes de la Comunidad Andina*¹, documento que tiene por objeto la armonización de los procedimientos y prácticas en materia de patentes además de servir como elemento de trabajo para los examinadores de las Oficinas nacionales de patentes, ha sostenido lo siguiente:

¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Pág. 51.

4

"Métodos para obtener información del cuerpo humano o animal, que por sí solos no sean suficientes para tomar una decisión del tratamiento a seguir son patentable, si pueden ser llevados a cabo *sin* la intervención de un médico y solo por un técnico. Básicamente un método llevado a cabo fuera del cuerpo es poco probable que se considerado como excluido de patentabilidad"¹ (Subrayado fuera de texto).

En este mismo sentido La Doctrina ha sostenido lo siguiente:

"Se ha entendido que no quedan comprendidos en la exclusión de patentamiento.....los métodos de diagnóstico que se efectúen sobre tejidos u otra materias separadas del cuerpo y los métodos para obtener información que luego será utilizada para la elaboración de diagnósticos. También se han entendido como no comprendidos en la exclusión los métodos que solo proporcionan resultados intermedios o solo parciales"². (Subrayado fuera de texto).

De lo anterior y de los principios generales que sobre interpretación de la ley tiene nuestro ordenamiento jurídico se puede concluir que el texto de la excepción de patentabilidad es claro y que como excepción debe ser interpretada de manera restrictiva, de tal manera que si se trata de un método de diagnóstico que NO se practique sobre el cuerpo humano o animal, el mismo no puede estar comprendido dentro de dicha excepción.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente ponemos de presente que el método *in vitro* para determinar la presencia de un receptor GABA_A reivindicado en la presente solicitud de patente en las reivindicaciones 78-88 (nuevas reivindicaciones 50-60) no es un método de diagnóstico de aquellos exceptuados de patentabilidad y no está limitado a una

² CABANELLAS, Guillermo. "DERECHO DE LAS PATENTES DE INVENCION". Tomo I. Editorial Heliasta, Buenos Aires, 2001, Pág. 826.

5

aplicación médica. En efecto es simplemente un método para determinar la presencia de un receptor GABA_A que se lleva a cabo en muestras de células o tejidos, el cual es simplemente un proceso de laboratorio, una manipulación química.

A este respecto, respetuosamente reiteramos que "una muestra" por definición no está unida al cuerpo y que los ejemplos de la presente solicitud se realizaron *in vitro* empleando células extraídas. Por consiguiente el método reivindicado no es llevado a cabo en un cuerpo humano o animal vivo y como tal no está incurso en esta excepción de patentabilidad.

Así entonces, solicitamos que a partir de la interpretación que a esta norma le ha dado tanto la Doctrina como el Manual Andino de Patentes y teniendo en cuenta el alcance dado a esta excepción de patentabilidad, se evalúe la patentabilidad de las nuevas reivindicaciones 50 a 60, teniendo en cuenta que el literal d) del artículo 20 no es aplicable al presente caso.

3. Por lo tanto, le solicito se sirva continuar con el trámite de la presente solicitud pues tanto las reivindicaciones cumplen con el requisito de unidad de invención, no están incursas en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486, se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría realizar el examen de patentabilidad del producto objeto de esta invención. A pesar que las objeciones que planteó ese Despacho en el oficio No. **8412** se deben tener por superadas, en el evento que el Despacho considere que sea necesario, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria.

6

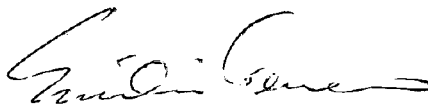
979
961

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. **Anexos:**

- 5.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 73 reivindicaciones;
- 5.2. Formulario para modificaciones;
- 5.3. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente;

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-12889-801-002-9
NNJ\NNJ\ID-112682\WPC12889
No. M-2007-112682\NNJ

7

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: NEUROGEN CORPORATION y PFIZER, INC. Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 35 North East Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América y 235 E 42nd Street, 20th Floor, New York, New York 10017-5755, Estados Unidos de América Domicilio: Branford, Connecticut, Estados Unidos de América y New York, New York, Estados Unidos de América Respectivamente Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4^a No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>01.109.589</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 73 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. 07-92.037 Fecha: 13 de noviembre de 2007	

8

981-
963

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

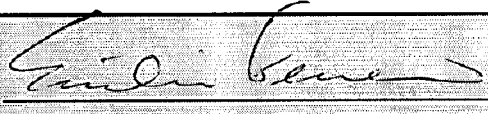
Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:



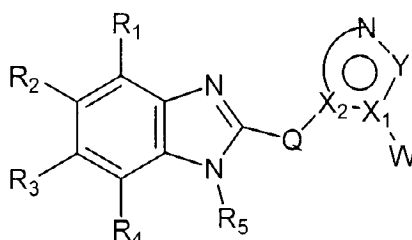
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

NNJ

9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



- 5 de una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,

ii) (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquil-, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, heterocicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquiltio, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀,

15 en donde R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₅-C₁₀)arilo, (C₅-C₁₀)aril(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alcanoilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo,

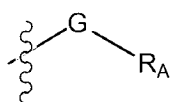
20 y en donde el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y

heteroarilo se selecciona de imidazolilo, pirrolilo, piridizinilo, pirazinilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y tienilo, y

25 heterocicloalquil se selecciona de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, y pirrolidinilo; y

iii) un grupo de la fórmula:

6



en donde G es un enlace, (C₁-C₆)alquilo, -O-, -C(=O)-, o -CH₂C(=O)-, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo

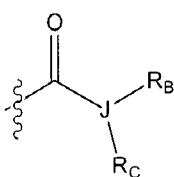
o 2 anillos fusionados, pendientes o espiro, cada anillo contiene 0, 1, o 2

5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O, dicho carbociclo

saturado, parcialmente insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1,

2, 3, o 4 de R₂₀,

iv) un grupo de la fórmula



10 en donde J es N, CH, o C-(C₁-C₆)alquilo, y

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C₁-

C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-

C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₅-C₁₀)arilo, (C₅-C₁₀)aril(C₁-C₄)alquilo, (C₁-

C₆)alcanoilo, (C₅-C₁₀)heteroarilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo,

15 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, (C₁-

C₆)alcoxi, y (C₁-C₆)alquilo;

R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o bicíclico de

4 a 10 miembros, que puede contener:

20 a) uno o más enlaces dobles,

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, o N-R_D en donde R_D es hidrógeno, Ar₁, (C₁-

C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, o Ar₁(C₁-C₆)alquilo; en donde Ar₁ es (C₅-

C₁₀)arilo o (C₅-C₁₀)heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente

25 de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, (C₁-C₆)alcoxi, y (C₁-C₆)alquilo, y/o

c) uno o más sustituyentes R₂₀;

71

v) $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_\text{E}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{E}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_\text{E}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_\text{E}$, $-\text{C}(=\text{NR}_\text{E})\text{R}_\text{F}$, $-\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{HC}=\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi})$, $-\text{HC}=\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})$, $-\text{NR}_\text{E}\text{C}(=\text{O})\text{R}_\text{F}$, $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}_\text{E}$, y $-\text{NR}_\text{E}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_\text{F}$, en donde m es 0, 1 o 2, y

R_E y R_F se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, mono- o $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}$, $(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{arilo}$, o $(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{heteroarilo}$ cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 de R_{30} ;

R_{20} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de: halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; amino; $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$; $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$ opcionalmente sustituido con amino o mono- o $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}$; $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquilo}$; $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$; $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenilo}$; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinilo}$; $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$; oxo; $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$; mono- y $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}$; $\text{amino}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$; y mono- y $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$;

R_{30} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$ opcionalmente sustituido con amino o mono- o $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenilo}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinilo}$, $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, oxo, mono- y $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}$, $\text{amino}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, y mono- y $\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilamino}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$;

R_5 representa hidrógeno o $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$; o

R_5 representa $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquilo}$, o $(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$, cada uno de los cuales puede contener uno o más enlaces dobles o triples, y cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 de R_{30} , o

R_5 representa $(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{arilo}$, o $(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{aril}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: $\text{halo}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, amino, $-\text{NH}(\text{R}_{10})$, $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$, carboxamido, $(\text{R}_{10})\text{NHcarbonilo}$, $(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{Ncarbonilo}$, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$ opcionalmente sustituido con amino o mono- o $\text{di}(\text{C}_1-$

12

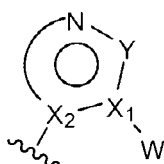
C₆)alquilamino, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquil (C₁-C₆)alcoxi, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

5 Q representa -C(R₆)(R₇)u oxígeno,

siempre y cuando que Q no sea oxígeno cuando X₂ es nitrógeno

R₆ y R₇ independientemente representa hidrógeno, flúor, o (C₁-C₆)alquilo;

el grupo:



10 representa un anillo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre, y oxígeno, dicho anillo

heteroarilo de 5 a 7 miembros se sustituye en cada átomo de carbono por R, y se

sustituye en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución por R', en donde

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno,

15 amino, alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-

C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-

C₆)alcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7

miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que se pueden

sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

20 independientemente de halógeno, oxo, hidroxí, alquilo, y (C₁-C₆)alcoxi;

R' se selecciona independientemente en cada ocurrencia de (C₁-C₆)alquilo,

hidrógeno, (C₃-C₈)cicloalquilo, y (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo;

X₁ y X₂ independientemente representa nitrógeno, carbono o CH;

Y es nitrógeno, oxígeno, carbono, -CH-, -CH₂-, o está ausente; y

25 W representa (C₅-C₁₀)arilo o (C₅-C₁₀)heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo se

sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de

13

R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, y $-\text{OR}_E$,
en donde R_{30} y R_E son como se definió anteriormente y m es 0, 1, o 2.

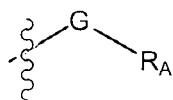
2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo($\text{C}_1\text{-C}_6$) alquilo, y halo($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxi,
- ii) ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxi, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalquilo, ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alquenilo, ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alquinilo,
10 (($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalquilo)($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo, $-\text{NH}(\text{R}_{10})$, $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$, hidroxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo,
amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, $(\text{R}_{10})\text{NH}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, $(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxycarbonilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilsulfonilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquiltio, mono- o
di($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo,
arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3,
o 4 de R_{20} ,

15 en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de
($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alquenilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxi, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalquilo, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo, ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)arilo, ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)aril($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoilo, y mono y di($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilaminoalquilo;

iii) un grupo de la fórmula:

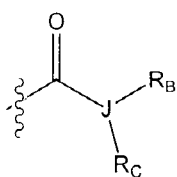


en donde G es ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo
o 2 anillos fusionados, pendientes o espiro, cada anillo consiste de 3 a 8 átomos
del anillo, y cada anillo contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados
independientemente de N, S, y O; dicho carbociclo saturado, parcialmente
25 insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} , y

iv) un grupo de la fórmula

14



en donde J es N, CH, o C-(C₁-C₆)alquilo y

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquilo) (C₁-C₄)alquilo, (C₅-C₁₀)arilo, (C₅-C₁₀)aril(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₅-C₁₀)heteroarilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, C₁-C₆alcoxi, y C₁-C₆alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

a) uno o más enlaces dobles;

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N-R_D en donde R_D es hidrógeno, Ar₁, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, o Ar₁(C₁-C₆)alquilo; en donde Ar₁ es (C₅-C₁₀)arilo o (C₅-C₁₀)heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, C₁-C₆alcoxi, y C₁-C₆alquilo; y/o

c) uno o más sustituyentes R₂₀;

v) -OC(=O)R_E, -C(=O)OR_E, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -NHC(=O)R_E, -C(=NR_E)R_F, -HC=N-OH, -HC=N(C₁-C₆alcoxi), -HC=N(C₁-C₆alquilo), -NR_EC(=O)R_F, -NHS(O)_mR_E, y -NR_ES(O)_mR_F, en donde m es 0, 1 o 2, y

R_E y R_F se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, mono- y di(C₁-C₆)alquilamino, (C₅-C₁₀)arilo, y (C₅-C₁₀)heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 de R₃₀;

R₂₀ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; amino; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-

16

C_6)alquilamino; (C_3-C_8) cicloalquilo; (C_3-C_8) cicloalquil(C_1-C_4)alquilo; (C_3-C_8) cicloalquil(C_1-C_4)alcoxi; (C_2-C_6) alquenilo; (C_2-C_6) alquinilo; halo(C_1-C_6)alquilo; halo(C_1-C_6)alcoxi; oxo; mono- y di(C_1-C_6)alquilamino; amino(C_1-C_6)alquilo; y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo;

- 5 R_{30} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8) cicloalquil(C_1-C_4)alcoxi, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, halo(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alcoxi, oxo, mono- y di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquilo, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo;

R_5 representa hidrógeno o halo(C_1-C_6)alquilo; o

R_5 representa (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, o

(C_3-C_8) cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo, cada uno de los cuales puede contener

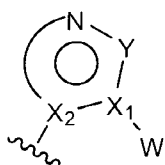
- 15 uno o más enlaces dobles o triples, y cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 de R_{30} o

R_5 representa (C_5-C_{10}) arilo, o (C_5-C_{10}) aril(C_1-C_4)alquilo;

Q representa $-C(R_6)(R_7)$ u oxígeno,

siempre y cuando que Q no sea oxígeno cuando X_2 es nitrógeno

- 20 R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, flúor, o C_1-C_6 alquilo; el grupo:



representa un anillo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, y oxígeno, dicho anillo heteroarilo de 5 a 7 miembros se sustituye en cada átomo de carbono por R, y se sustituye en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución por R', en donde

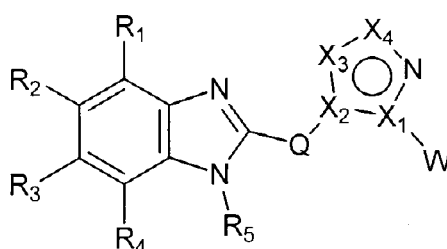
14

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, C₁-C₆alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, C₁-C₆alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquilo)(C₁-C₄)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que se pueden sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxí, C₁₋₄alquilo, y -O(C₁₋₄alquilo);

R' se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, C₁-C₆alquilo, C₃-C₈cicloalquilo, y C₃-C₈cicloalquil(C₁-C₄alquilo); y

10 X₁, X₂, W, y Y son como se define en la Reivindicación 1.

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 2 de la fórmula:



X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de carbono, CR, N, O,

15 S, NH, y N(C₁-C₆)alquilo;

dado que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, y X₄ es carbono o CR, en donde

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que se pueden sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxí, C₁₋₄alquilo, y -O(C₁₋₄alquilo).

17.

4. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; y Z_4 es CR_4

5

5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, o 48, en donde

X_2 es carbono; y Q es oxígeno

10

6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, o 48, en donde

X_2 es N; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

15

7. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, o 48, en donde

X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

20

8. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, o 48, en donde X_1 es carbono; X_2 es N; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

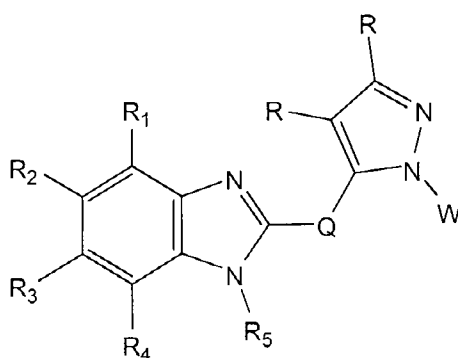
9. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, o 48, en donde X_1 es nitrógeno X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

25

10. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4, 11, 36, 37, o 44, en donde Q es $C(R_6)(R_7)$.

11. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 4 de la fórmula

17

981
973

en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q, y W son como se define en la Reivindicación 6.

12. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 10 o Reivindicación

28, en donde:

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de

i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, y

ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, C₁-C₄alquilo, y -O(C₁-C₄)alquilo;

R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, fenilo, o benzilo;

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno, flúor, o C₁-C₆ alquilo; y

W representa fenilo, tienilo, tiazolo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos R₃₀ seleccionados independientemente.

13. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde:

17

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;

R₁, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo;

Q es CH₂; y

10 W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta grupos 4 R₃₀.

15 14. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 13 o Reivindicación 31 en donde

R₁, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C₁-C₂ alquilo, y ciano; y

20 W es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂ alcoxi.

25 15. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 14 o Reivindicación 23 en donde W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorofenilo, o 6-fluoro-2-piridinilo.

16. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, o 23, en donde R, R₁, y R₄ son hidrógeno.

30 17. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, o 23, en donde R₅ es etilo o n-propilo.

20

983
975

18. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, en donde

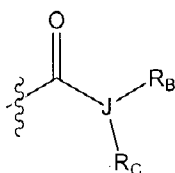
R_2 se selecciona de

- 5 i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C_1-C_6)alquilo, y halo(C_1-C_6)alcoxi,
 ii) C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, (C_3-C_8 cicloalquilo) C_1-C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $(R_{10})NH(C_1-C_6)$ alquilo, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_6)$ alquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

10

19. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, en donde

R_2 es un grupo de la fórmula



15 en donde J es N, CH, o C-(C_1-C_6)alquilo y

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, C_3-C_8 cicloalquilo, y (C_3-C_8 cicloalquilo)(C_1-C_4)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o

20

bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- a) uno o más enlaces dobles,
 b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO_2 , y $N-R_D$ en donde R_D es hidrógeno o (C_1-C_6)alquilo;
 c) uno o más sustituyentes R_{20} .

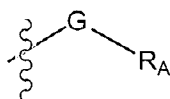
25

20. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, o 18, en donde

R_2 es un grupo de la fórmula:

21

984
976



en donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados, pendientes o espiro, cada anillo contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O, dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

21. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 20, o 26, en donde R_A se selecciona de fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

22. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde: R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;

R₁, R₂, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo;

Q es CH₂; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos R₃₀.

22

995
977

23. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 22 o Reivindicación 33, en donde

R_1 , R_2 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y

- 5 W es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C_1 - C_2 haloalquilo, C_1 - C_2 alquilo, y C_1 - C_2 alcoxi.

24. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones

10 23, en donde

R_3 se selecciona de

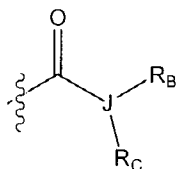
i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C_1 - C_6)alquilo, y halo(C_1 - C_6)alcoxi,

15 ii) C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, (C_3 - C_8 cicloalquilo) C_1 - C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $(R_{10})NH(C_1-C_6)alquilo$, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_6)alquilo$, (heterocicloalquilo) C_1 - C_4 alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

25. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones

23, en donde

20 R_3 es un grupo de la fórmula



en donde J es N, CH, o C-(C_1 - C_6)alquilo y

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1 - C_6)alquilo, (C_2 - C_6)alquenilo, (C_2 - C_6)alquinilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y (C_3 - C_8 cicloalquilo) (C_1 - C_4)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

a) uno o más enlaces dobles,

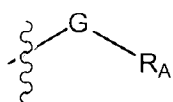
23

956
978

- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N-R_D en donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo;
- c) uno o más sustituyentes R₂₀.

- 5 26. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 23, en donde

R₃ es un grupo de la fórmula:



en donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

- 10 R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados, pendientes o espiro, cada anillo contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O, dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

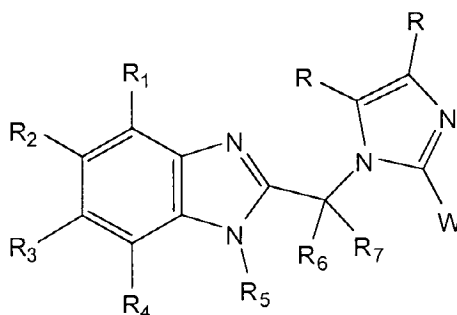
15

27. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 14 o Reivindicación 23, en donde

R₃ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₆ alcoxi).

20

28. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 4 de la fórmula



en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y W son como se define en la Reivindicación 6.

29. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde:

24

~~997~~
979

W representa grupos arilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, $-S(O)_mR_E$, y $-OR_E$; y m es 0, 1, o 2.

5

30. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde:

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, en donde el grupo heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, $-S(O)_mR_E$, y $-OR_E$, y m es 0, 1, o 2.

10

31. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde:

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C_1-C_2) alquilo;

15

R_1 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, mono o di (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquilo, y mono- y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo;

R_5 representa (C_1-C_6) alquilo;

20

R_6 y R_7 son hidrógeno; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos R_{30} .

25

32. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, en donde

R_2 es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_6)$ alcoxi).

30

33. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde:

25

298
980

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;

R₁, R₂, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo;

R₆ y R₇ son hidrógeno; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos R₃₀.

34. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde:

15 Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno X₃ es CR; X₄ es nitrógeno y Q es C(R₆)(R₇).

35. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

20 X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno X₃ es nitrógeno X₄ es CR; y Q es C(R₆)(R₇).

36. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

X₁ es carbono; X₂ es carbono; X₃ es S; y X₄ es CR.

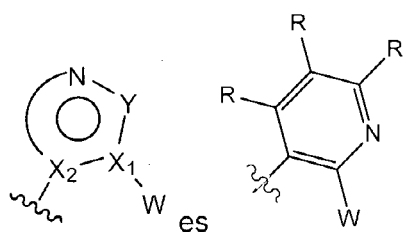
25

37. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

y el grupo

26

999
981

38. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;

5 X_1 es nitrógeno X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno y X_4 es CR.

39. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;

X_1 es carbono; X_2 es carbono; X_3 es NH o $N(C_1-C_6\text{alquilo})$; y X_4 es CR.

10

40. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;

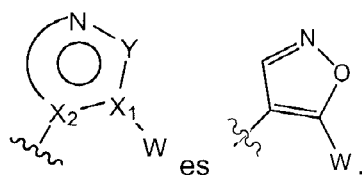
X_1 es carbono; X_2 es nitrógeno X_3 es nitrógeno X_4 es nitrógeno y Q es $C(R_6)(R_7)$.

15

41. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;

y el grupo



20

42. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde

Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;

X_1 es nitrógeno X_2 es carbono; X_3 es CR; y X_4 es nitrógeno.

43. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 42 en donde Q es

25 $C(R_6)(R_7)$.

27

1000
982

44. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde
 Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ;
 X_1 es nitrógeno X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno y X_4 es nitrógeno.

5

45. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde uno y solo uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es nitrógeno.

46. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde uno y solo uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es nitrógeno.

10

47. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde one y only one of Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es nitrógeno.

15

48. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 47 en donde Z_2 o Z_3 es nitrógeno y

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, el grupo heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, en donde R_{30} y R_E son como se definió anteriormente y m es 0, 1, o 2.

20

49. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1 combinado con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

25

50. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de un receptor $GABA_A$, dicho método comprende poner en contacto una célula que expresa tal un receptor *in vitro* con una cantidad de un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1 suficiente para alterar de forma detectable la exelectrofisiología de la

28

célula, en donde una alteración detectable de la electrofisiología de la célula indica una alteración de la actividad de transducción de señal de receptores GABA_A.

51. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de un receptor GABA_A, dicho método comprende poner en contacto una célula que expresa tales receptores *in vitro* con una cantidad de un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1 para alterar de forma detectable la conductancia del cloruro *in vitro* de células que expresan receptores GABA_A.

10 52. El método de la Reivindicación 51 en donde la célula expresa recombinantemente un receptor GABA_A heterólogo y la alteración de la electrofisiología de la célula se detecta por registro intracelular o registro de pinzamiento zonal de membrana.

15 53. El método de la Reivindicación 51 en donde la célula es una célula neuronal, y la célula se pone en contacto con el compuesto o sal disuelta en un fluido corporal.

20 54. El método de la Reivindicación 53 en donde la célula neuronal es una célula neuronal cerebral, y el fluido corporal es fluido cerebroespinal.

25 55. Un método para alterar la actividad de transducción de señal de un receptor GABA_A *in vitro*, el método que comprende exponer una célula que expresa el receptor GABA_A para una cantidad de un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1 suficiente para inhibir la unión del RO15-1788 *in vitro* a células que expresan un receptor GABA_A humano.

56. Un método para demostrar la presencia de un receptor GABA_A en una célula o muestra de tejido, dicho método comprende:

poner en contacto una muestra de tejido con células *in vitro* con un compuesto etiquetado o sal de acuerdo con la reivindicación 1;

29

1002
984

lavar la muestra de tejido o célula para remover la sal o compuesto etiquetada no unida; y

detectar la presencia de sal o compuesto etiquetado en la muestra de tejido o célula

5

57. El método de la Reivindicación 56 en el que la muestra de tejido o células es una sección de tejido.

10

58. El método de la Reivindicación 56 en el que la sal o compuesto etiquetado contiene una etiqueta radioactiva o una etiqueta directa o indirectamente luminiscente.

15

59. El método de la Reivindicación 56 en el que la muestra de tejido o células es una sección de tejido, la sal o compuesto etiquetado contiene una etiqueta radioactiva o una etiqueta directa o indirectamente luminiscente, y la sal o compuesto etiquetado se detecta autoradiográficamente para generar un autoradiograma.

60. Un método para demostrar la presencia de un receptor $GABA_A$ en una sección de tejido que comprende:

20

poner en contacto la sección de tejido in vitro con una sal o compuesto etiquetado luminiscentemente o radioetiquetado de acuerdo con la Reivindicación 1 para producir una sección de tejido contactada;

lavar la sección de tejido para remover la sal o compuesto etiquetada desunida;

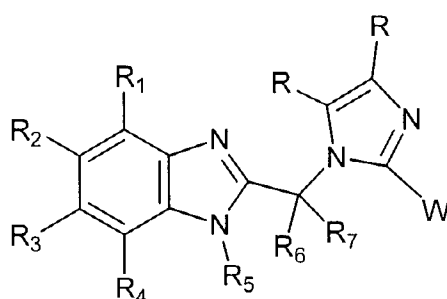
detectar la sal o compuesto etiquetado en la sección de tejido; y

25

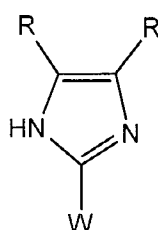
comparar la densidad de la exposición de la sección de tejido con la densidad de exposición de una sección de tejido que no se ha puesto en contacto con un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1.

61. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula:

30

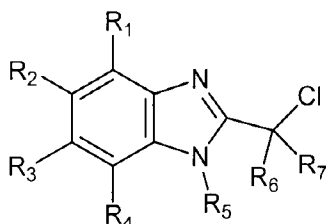
1003
985

hacer reaccionar un compuesto de fórmula B



Formula B

5 con un compuesto de fórmula:



en la presencia de una base y un solvente;

en donde:

R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de

- 10 i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,
 ii) (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, heterocicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquiltio, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, arilo, y
 15 heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀,

en donde R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-

31

1004
986

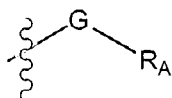
C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alquilo, (C_5-C_{10}) arilo, (C_5-C_{10}) aril (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_6) alcanoilo, y mono y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo,

y en donde el arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y

heteroarilo se selecciona de imidazolilo, pirrolilo, piridizinilo, pirazinilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y tienilo, y

heterocicloalquil se selecciona de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, y pirrolidinilo; y

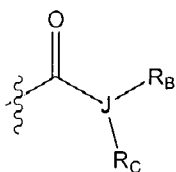
10 iii) un grupo de la fórmula:



en donde G es un enlace, (C_1-C_6) alquilo, $-O-$, $-C(=O)-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(=O)-$, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados, pendientes o espiro, cada anillo contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O, dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} , y

iv) un grupo de la fórmula



20 en donde J es N, CH, o $\text{C}-(C_1-C_6)$ alquilo, y

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alquilo, (C_5-C_{10}) arilo, (C_5-C_{10}) aril (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_6) alcanoilo, (C_5-C_{10}) heteroarilo, y mono y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo,

25 cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, (C_1-C_6) alcoxi, y (C_1-C_6) alquilo;

32

1005
987

R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener:

a) uno o más enlaces dobles,

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO_2 , o $N-R_D$ en donde R_D es hidrógeno, Ar_1 , (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, o $Ar_1(C_1-C_6)$ alquilo; en donde Ar_1 es (C_5-C_{10}) arilo o (C_5-C_{10}) heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, (C_1-C_6) alcoxi, y (C_1-C_6) alquilo, y/o

c) uno o más sustituyentes R_{20} ;

v) $-OC(=O)R_E$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-NHC(=O)R_E$, $-C(=NR_E)R_F$, $-HC=N-OH$, $-HC=N((C_1-C_6)alcoxi)$, $-HC=N((C_1-C_6)alquilo)$, $-NR_EC(=O)R_F$, $-NHS(O)_mR_E$, y $-NR_ES(O)_mR_F$, en donde m es 0, 1 o 2, y

R_E y R_F se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_1-C_6) alcoxi, mono- o di (C_1-C_6) alquilamino, (C_5-C_{10}) arilo, o (C_5-C_{10}) heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 de R_{30} ;

R_{20} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de: halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; amino; (C_1-C_6) alquilo; (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di (C_1-C_6) alquilamino; (C_3-C_8) cicloalquilo; (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alquilo; (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alcoxi; (C_2-C_6) alquenilo; (C_2-C_6) alquinilo; halo (C_1-C_6) alquilo; oxo; halo (C_1-C_6) alcoxi; mono- y di (C_1-C_6) alquilamino; amino (C_1-C_6) alquilo; y mono- y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo;

R_{30} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di (C_1-C_6) alquilamino, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alcoxi, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, oxo, mono- y di (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquilo, y mono- y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo;

BB

R_5 representa hidrógeno o halo(C_1-C_6)alquilo; o

R_5 representa (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, o (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más enlaces dobles o triples, y cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 de R_{30} , o

- 5 R_5 representa (C_5-C_{10})arilo, o (C_5-C_{10})aril(C_1-C_4)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 substituent selected from el grupo que consiste de halo(C_1-C_6)alquilo, amino, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, carboxamido, (R_{10})NHcarbonilo, ($R_{10})(R_{11})$ Ncarbonilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil (C_1-C_6)alcoxi, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, halo(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo;

R_6 y R_7 independientemente representa hidrógeno, flúor, o (C_1-C_6)alquilo;

- 15 R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, C_1-C_6 alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, C_1-C_6 alcoxi, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que se pueden sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, y $-O(C_{1-4})$ alquilo); y

20 W representa (C_5-C_{10})arilo o (C_5-C_{10})heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, $-S(O)_mR_E$, y $-OR_E$,
25 en donde R_{30} y R_E son como se definió anteriormente y m es 0, 1, o 2.

62. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

1-propil-2-[[2-(2-fluopirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-ciano-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-pirazol-3-il]metil]-5-ciano-1H-benzimidazol;

34

1007
989

- 1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-pirazol-3-il]metil]-5-acetil-1H-benzimidazol;
- 3-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-propil-3H-imidazo[4,5-c]piridino;
- 1-[3-Etil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-il]-etanona;
- 4-(1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol;
- 2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-2-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-2-[[2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridino;
- 6-cloro-2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;
- 6-cloro-2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;
- 1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;
- 1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol;
- 1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol;
- 1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-1H-benzimidazol;
- 2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-fluoro-1-propil-1H-benzimidazol;
- 5-fluoro-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol;

5

5-cloro-2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol;
2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-5-fluoro-1H-benzimidazol;
5-cloro-2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol;
2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;
2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-5-fluoro-1H-benzimidazol;
1-Etil-5-fluoro-2-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;
5-bromo-1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;
2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-
carbonitrilo;
3-{1-[(1-Etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il}benzonitrilo;
2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-
carbonitrilo;
2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-
carbonitrilo;
2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-
carbonitrilo;
1-Etil-5-(3-fluorofenil)-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-
benzimidazol;
2-[[2-(3-cianofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;
5-cloro-1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;
3-{1-[(5-bromo-1-Etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il}benzonitrilo;
1-(1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-
il)etanona;
1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5,6-
dicarbonitrilo;
3-{1-[(5-acetil-1-Etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il}benzonitrilo;
1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-
1H-benzimidazol;
1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-[(trifluorometil)sulfonyl]-1H-

36

benzimidazol;

1-(2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-(1-Etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)propan-1-ona;

1-(1-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-(2-fluoroetil)-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

6-cloro-1-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-metil-1H-benzimidazol;

6-cloro-1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-(1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

5-cloro-1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-5-fluoro-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-Etil-2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-thien-3-il-1H-

37

benzimidazol;

1-(1-propil-2-[[2-(6-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol;

5,6-dicloro-1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-6-metil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-5-fluoro-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

6-cloro-1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-6-metil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-5-fluoro-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

5-cloro-1-Etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-6-fluoro-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

1-Etil-6-fluoro-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol;

1-(2-[[2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

2-[[2-(3-fluopiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

2-{1-[(3-propil-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il}benzonitrilo;

50

1-(1-Etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[2-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-propil-2-(2-pirimidin-2-il-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo;

1-{1-Etil-2-[[2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il}etanona;

1-Etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol;

2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-Etil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol;

1-Etil-5-fluoro-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol;

5-cloro-1-Etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol;

2-[[1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-(2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-Etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona;

1-Etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo;

1-(1-Etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)propan-1-ona;

2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1-(3-fluoropropil)-1H-benzimidazol;

1-(2-fluoroetil)-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

63. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 61, en donde la base es un alcóxido de metal álcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

59

64. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 63, en donde la base es *t*-BuOK.

5 65. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 64, en donde la base es *t*-BuOK y el solvente es THF.

66. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 61, en donde la base es un hidruro de metal y el solvente es un solvente polar aprótico.

10 67. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la base es hidruro de sodio y el solvente es DMF.

68. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 67, en donde se agrega yoduro de sodio.

15 69. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 67, en donde la reacción se lleva a cabo entre 0 °C y temperatura ambiente.

20 70. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 61, en donde la base es un carbonato de metal alcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

71. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 70, en donde la base es K_2CO_3 .

25 72. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 71, en donde la base es K_2CO_3 y el solvente es DMF.

73. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

40

1013.
995

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00013-0000

Fecha: 2007-11-19 16:44:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,037
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825378	13/11/2007	23,681,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SUN: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 12889- 801-002-9

41

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

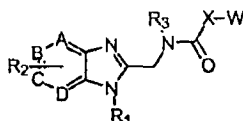


1074
996

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 471/04, 235/14, A61K 31/437, 31/4184, A61P 25/00 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)		A1	(11) International Publication Number: WO 00/59905
			(43) International Publication Date: 12 October 2000 (12.10.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/08610		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 31 March 2000 (31.03.00)			
(30) Priority Data: 60/127,526 2 April 1999 (02.04.99) US 09/285,357 2 April 1999 (02.04.99) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): NEUROGEN CORPORATION [US/US]; 35 Northeast Industrial Road, Branford, CT 06405 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DESIMONE, Robert, W. [US/US]; 37 Gina Drive, Durham, CT 06422 (US). HUTCHISON, Alan [US/US]; 175 Bartlett Drive, Madison, CT 06443 (US). SHAW, Kenneth [US/US]; 83 Sheephill Road, Weston, CT 06883 (US). ROSEWATER, Daniel, L. [US/US]; 2314 Table Heights Drive, Golden, CO 80401 (US).		Published With international search report.	
(74) Agent: DOCTER, Stephen; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago, IL 60606 (US).			

(54) Title: ARYL AND HETEROARYL FUSED AMINOALKYL-IMIDAZOLE DERIVATIVES: SELECTIVE MODULATORS OF GABA_A RECEPTORS



(I)

(57) Abstract

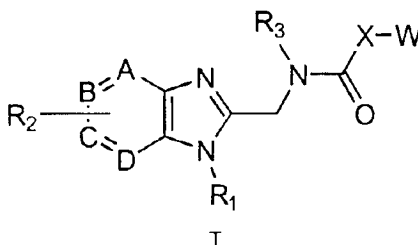
Disclosed are compounds of formula (I), or the pharmaceutically acceptable non-toxic salts thereof wherein the A, B, C, D, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆, are variables defined herein, which compounds are highly selective agonists, antagonists or inverse agonists for GABA_A brain receptors or prodrugs of agonists, antagonists or inverse agonists for GABA_A brain receptors, and are therefore useful in the diagnosis and treatment of anxiety, Down Syndrome, sleep, cognitive and seizure disorders, depression, overdose with benzodiazepine drugs, and enhancement of memory and alertness.



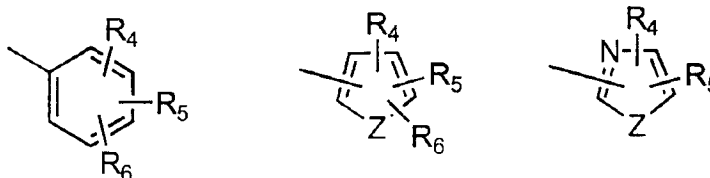
1015
997

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds encompassed by the instant invention are represented by the general formula I:



or pharmaceutically acceptable non-toxic salts thereof wherein:
W represents



where

- 10 Z is O, or S;
R₁ represents phenyl, C₁-C₆ alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl,
benzyl, 3-fluorobenzyl, or cyclopropylmethyl;
R₂ represents
hydroxyl;
15 C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, each of which are optionally
substituted with amino, mono or di(C₁-C₆) alkylamino, a
C₅-C₇ heterocycloalkyl group where the heteroatom is
nitrogen and the nitrogen is attached to the parent
alkyl portion;
20 O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉ or
CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different and
represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl; or
NR₈R₉ forms a 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring;
R₃ represents
25 C₁-C₆ alkyl, allyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl; or
benzyl optionally mono-, di-, or trisubstituted
independently with
halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,
cyano, or hydroxy;
30 C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, each of which is
optionally substituted with amino, mono or di(C₁-



1046
998

C₆) alkylamino, a C₅-C₇ heterocycloalkyl group where the heteroatom is nitrogen and the nitrogen is attached to the parent alkyl portion;

O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉

5 or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different and represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

NR₈R₉ forms a 5-, 6-, 7-membered heterocyclic ring;

SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NHR₈, SO₂NHCOR₈, CONHSO₂R₈ where R₈ is defined as above;

10 O(CH₂)_n-G where n=1,2,3,4 and G is SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NHR₈, SO₂NHCOR₈, or CONHSO₂R₈, where R₈ is as defined above; or

tetrazole, triazole, imidazole, thiazole, oxazole, thiophene, or pyridyl;

15 R₄, R₅ and R₆ are the same or different and represent hydrogen; or

C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, each of which is optionally substituted with amino, mono or di(C₁-C₆) alkylamino, a C₅-C₇ heterocycloalkyl group where the heteroatom is nitrogen and the nitrogen is attached to the parent alkyl portion, C₁-C₆ alkylthiol, or halogen;

20 O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉ or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different and represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

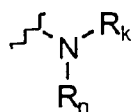
25 NR₈R₉ forms a 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring; or R₄ and R₅ can form a 1,3-dioxolene ring;

X represents a bond, CH₂, or CHCH; and

A, B, C, and D are the same or different and represent CH or N with the proviso that not more than two of A,B,C, or D represent N.

30

In formula I, R₂ may also represent hydrogen or a group of the formula



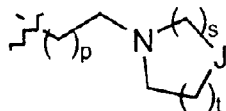
35

1077
999

where

R_n and R_k independently represent C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, benzoyl where the phenyl portion is optionally substituted with halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkoxy;

a group of the formula IV-a

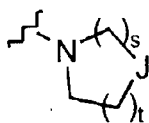


IV-a

where p , s , and t independently represent 1 or 2;

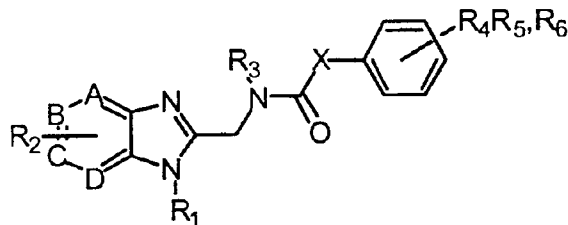
J is CH, N, O, S, or a carbon atom substituted with C_1-C_6 alkyl; or

NR_kR_n represents



where s , t , and J are as defined above.

Preferred compounds of the invention are represented by Formula II.



II

R_1 represents phenyl, C_1-C_6 alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl, benzyl, 3-fluorobenzyl, or cyclopropylmethyl;

R_2 represents hydroxyl, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy, either of which could be substituted with amino or mono or di(C_1-C_6) alkylamino, additionally the alkyl portion can form a 5,6,7 member ring; or $O(CH_2)_nCO_2R_8$ where $n=1,2,3,4$, NR_8COR_9 , COR_8 , $CONR_8R_9$ or CO_2R_8 where R_8 and R_9 are the same or different and represent hydrogen or C_1-C_6 alkyl,



1018
1000

additionally R₈ and R₉ can be a 5,6,7 member heterocyclic ring;

R₃ represents C₁-C₆ alkyl, allyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl; or benzyl optionally mono-, di-, or trisubstituted independently with halogen, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, either of which could be substituted with amino or mono or di(C₁-C₆) alkylamino, additionally the alkyl portion can form a 5,6,7 member ring; or O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉ or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different and represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl, additionally R₈ and R₉ can be a 5,6,7 member heterocyclic ring, additional substitution on the benzyl ring can be directly bound or O(CH₂)_n (where n=1,2,3,4) linked SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NHR₈, SO₂NHCOR₈, CONHSO₂R₈, as well as tetrazole, triazole, imidazole, thiazole, oxazole, thiophene, and pyridyl;

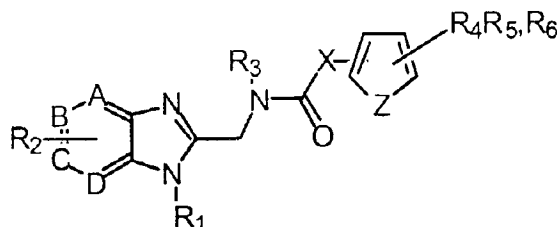
R₄, R₅ and R₆ are the same or different and represent hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, either of which could be substituted with amino or mono or di(C₁-C₆) alkylamino, additionally the alkyl portion can form a 5,6,7 member ring, C₁-C₆ alkylthiol, or halogen, or O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉ or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different and represent hydrogen or straight or branched chain lower alkyl having 1-6 carbon atoms, additionally R₈ and R₉ can be a 5,6,7 member heterocyclic ring, additionally R₄ and R₅ can form a 1,3-dioxolene ring;

X represents a bond, CH₂, CHCH;

A,B,C,D are the same or different and represent CH or N with the proviso that not more than two of A,B,C, or D represent N.

Other preferred compounds of the invention are represented by Formula III.





III

where Z is O, or S;

R₁ represents phenyl, C₁-C₆ alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl,
5 benzyl, 3-fluorobenzyl, or cyclopropylmethyl;

R₂ represents hydroxyl, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, either of
which could be substituted with amino or mono or di(C₁-C₆)
alkylamino, additionally the alkyl portion can form a
5,6,7 member ring; or O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4,
10 NR₈COR₉, COR₈, CONR₈R₉ or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the
same or different and represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl,
additionally R₈ and R₉ can be a 5,6,7 member heterocyclic
ring;

R₃ represents C₁-C₆ alkyl, allyl, cyclopropylmethyl,
15 cyclopentyl; or benzyl optionally mono-, di-, or
trisubstituted independently with halogen, nitro,
trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxyl, C₁-C₆
alkyl or C₁-C₆ alkoxy, either of which could be
substituted with amino or mono or di(C₁-C₆) alkylamino,
20 additionally the alkyl portion can form a 5,6,7 member
ring; or O(CH₂)_nCO₂R₈ where n=1,2,3,4, NR₈COR₉, COR₈,
CONR₈R₉ or CO₂R₈ where R₈ and R₉ are the same or different
and represent hydrogen or C₁-C₆ alkyl, additionally R₈ and
R₉ can be a 5,6,7 member heterocyclic ring, additional
25 substitution on the benzyl ring can be directly bound or
O(CH₂)_n (where n=1,2,3,4) linked SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NHR₈,
SO₂NHCOR₈, CONHSO₂R₈, as well as tetrazole, triazole,
imidazole, thiazole, oxazole, thiophene, and pyridyl;

R₄, R₅ and R₆ are the same or different and represent hydrogen,
30 C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy, either of which could be
substituted with amino or mono or di(C₁-C₆) alkylamino,
additionally the alkyl portion can form a 5,6,7 member
ring, C₁-C₆ alkylthiol, or halogen, or O(CH₂)_nCO₂R₈ where



1020
1002

C₆)alkoxy, amino, mono- or di(C₁-C₆)alkylamino, hydroxy, or trifluoromethyl; and

R¹⁹ is hydrogen, lower alkyl having 1-6 carbon atoms.

5 The invention encompasses all possible tautomers and rotamers represented by Formula I.

By the term "halogen" in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

10 Aryl and heteroaryl fused aminoalkyl-imidazoles of Formula I and their salts are suitable for the diagnosis and treatment of anxiety, Down Syndrome, sleep and seizure disorders, overdoses of benzodiazepine-type drugs, depression and cognitive disorders and for the enhancement of alertness, both in human and non-human animals and domestic pets, especially
15 dogs and cats and farm animals such as sheep, swine and cattle. These interactions result in the pharmacological activities of these compounds.

20 The compounds of general Formula I may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation or spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. In addition,
25 there is provided a pharmaceutical formulation comprising a compound of general Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. One or more compounds of general Formula I may be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or
30 adjuvants and if desired other active ingredients. The pharmaceutical compositions containing compounds of general Formula I may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft
35 capsules, or syrups or elixirs.

Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain



United States Patent [19]

Ueda et al.

[11] Patent Number: 4,563,455

[45] Date of Patent: Jan. 7, 1986

[54] ANTIULCER FUSED IMIDAZOLE COMPOUNDS

[75] Inventors: Ikuro Ueda, Uenohagashi; Masayuki Kato, Minoo; Masanobu Nagano, Suita; Atsushi Akahane, Ikeda, all of Japan

[73] Assignee: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan

[21] Appl. No.: 587,981

[22] Filed: Mar. 9, 1984

[30] Foreign Application Priority Data

Mar. 22, 1983 [GB] United Kingdom 8307865

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/53; C07D 403/06; C07D 401/06; C07D 417/06

[52] U.S. Cl. 514/241; 514/245; 514/338; 514/359; 514/367; 514/381; 514/383; 514/394; 544/180; 544/212; 544/215; 546/271; 548/159; 548/251; 548/252; 548/254; 548/255; 548/262; 548/266; 548/327

[58] Field of Search 548/327, 251, 252, 254, 548/255, 262, 266, 159; 544/180, 212, 215; 546/271; 514/338, 381, 367, 383, 359, 394, 245, 241

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,897,432 7/1975 Shen et al. 548/327 X

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

455104 5/1975 U.S.S.R. 548/327

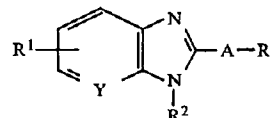
OTHER PUBLICATIONS

Chemical Abstracts, 72:111365d (1970) [Kolodyazhnaya, S. et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1970, (2), 238-244].

Primary Examiner—Richard A. Schwartz
Attorney, Agent, or Firm—Oblon, Fisher, Spivak, McClelland & Maier

[57] ABSTRACT

New fused imidazole compounds of the formula:



wherein

A is lower alkylene,

R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen, R² is hydrogen, lower alkyl, cyclo(lower)alkyl, pyridyl, ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or halogen,

R³ is N-containing unsaturated heterocyclic group which may be substituted with lower alkyl or amino, and

Y is =C— or =N—,

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and processes for preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same.

These derivatives and salts thereof are useful as anti-ulcer agents.

7 Claims, No Drawings



ANTIULCER FUSED IMIDAZOLE COMPOUNDS

The present invention relates to novel fused imidazole compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof. More particularly, it relates to novel fused imidazole compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof which have inhibitory activity on ulcer, to process for preparation thereof, to pharmaceutical composition comprising the same, and to method of using the same therapeutically in the treatment of ulcer in human being and animals.

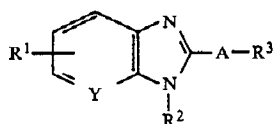
Accordingly, one object of this invention is to provide novel fused imidazole compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, which are useful as a medicine for ulcer.

Another object of this invention is to provide process for preparation of said fused imidazole compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A further object of this invention is to provide pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, said fused imidazole compound or its pharmaceutically acceptable salt.

Still further object of this invention is to provide method of using said fused imidazole compound or its pharmaceutically acceptable salt in the treatment of ulcers in human being and animals.

The fused imidazole compounds of this invention are novel and can be represented by the following general formula (I):



wherein

A is lower alkylene,

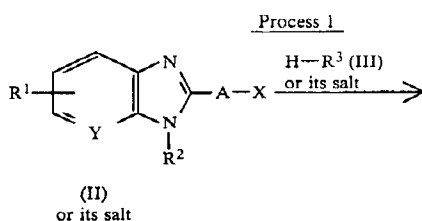
R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen,

R² is hydrogen, lower alkyl, cyclo(lower)alkyl, pyridyl, ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or halogen,

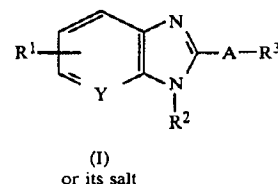
R³ is N-containing unsaturated heterocyclic group which may be substituted with lower alkyl or amino, and

Y is =C= or =N=. A suitable subdefinition for R¹ is hydrogen or lower alkoxy, and a suitable subdefinition for R² is hydrogen, lower alkyl, ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy or halogen.

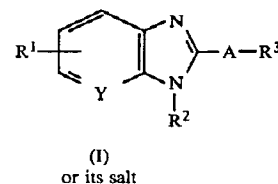
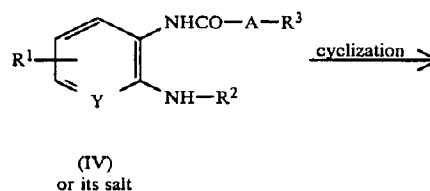
According to this invention, the object compounds (I) and their salts can be prepared by the following processes.



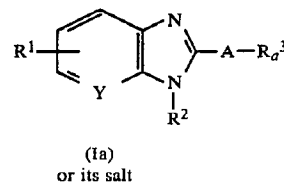
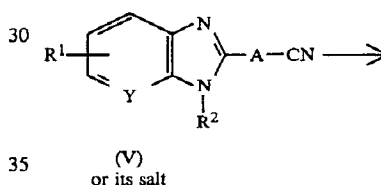
-continued



Process 2



Process 3



wherein

R¹, R², R³, A and Y are each as defined above, R_a³, 1H-tetrazol-5-yl or 2,4-diamino-1,3,5-triazin-6-yl, and X is an acid residue.

In the above and subsequent description of the present specification, suitable examples and illustrations for the various definitions to be included within the scope of the invention are explained in detail as follows:

The term "lower" is intended to mean 1 to 6 carbon atom(s) unless otherwise indicated.

Suitable examples of lower alkylene for A may be methylene, ethylene, ethylidene, propylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene or the like.

Suitable examples of lower alkyl for R¹ and R² may be a straight or branched one such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl or the like.

Suitable examples of lower alkoxy for R¹ may be methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy or the like.

Suitable examples of halogen for R¹ may be chlorine, bromine, iodine or fluorine.



EXAMPLE 20

To a solution of 3-amino-2-anilinopyridine (2.0 g) and 2-(imidazol-1-yl)acetic acid (1.56 g) in pyridine (20 ml) was dropwise added phosphorus oxychloride (1.91 g) and the mixture was refluxed for 30 minutes. The reaction mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract was washed with saturated aqueous sodium chloride and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was subjected to column chromatography on silica gel (20 g) eluting with a mixture of dichloromethane and ethanol. The fractions containing the desired compound were combined and evaporated in vacuo. The resultant crystal was recrystallized from a mixture of ethyl acetate and n-hexane to give 2-(imidazol-1-yl)methyl-3-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (0.8 g).

mp. 146°-148° C.

IR (Nujol) : 1595, 1500, 1430 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 , δ) : 5.3 (2H, s), 6.76-7.8 (9H, m), 8.15 (1H, dd, $J=8$ Hz, 2 Hz), 8.4 (1H, dd, $J=6$ Hz, 2 Hz).

Analysis: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5$: Calcd.: C 69.80, H 4.76, N 25.44; Found : C 70.24, H 5.11, N 25.63.

EXAMPLE 21

A mixture of 2-cyanomethyl-1-phenyl-1H-benzimidazole (6.2 g), sodium azide (5.18 g) and ammonium chloride (4.27 g) in N,N-dimethylformamide (62 ml) was heated at 100° C. for 4 hours. The reaction mixture was poured into water (620 ml) and the aqueous mixture was adjusted to pH 9 with 1 N sodium hydroxide. After being washed with ethyl acetate, the aqueous layer was further adjusted to pH 4 with acetic acid and extracted twice with ethyl acetate. The combined extract was washed with water and saturated sodium chloride in turn and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give a residue, which was recrystallized from a mixture of methanol and diisopropyl ether to give 5-(1-phenyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl-1H-tetrazole (5.3 g).

mp. 185°-187° C. (dec.).

IR (Nujol) : 1595, 1570, 1500, 1465 cm^{-1} .

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 4.6 (2H, s), 7.1-7.9 (9H, m).

Analysis: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6$: Calcd.: C 65.21, H 4.38, N 30.42; Found : C 65.06, H 4.58, N 30.24.

EXAMPLE 22

A mixture of 2-cyanomethyl-1-phenyl-1H-benzimidazole (1.8 g), dicyanodiamide (785 mg) and potassium hydroxide (87 mg) in methyl cellosolve was refluxed for 2 hours. After the mixture was cooled, the resultant precipitates were filtered off and washed with water and methanol in turn to give 2,4-diamino-6-(1-phenyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl-1,3,5-triazine (1.8 g).

mp. 337°-340° C.

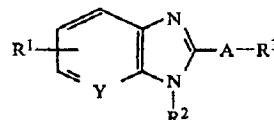
IR (Nujol) : 3300, 3100, 1665, 1635 cm^{-1} .

NMR (CF_3COOH , δ) : 4.8 (2H, brs), 7.2-8.2 (9H, m).

Analysis: Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7$: Calcd.: C 64.34, H 4.76, N 30.90; Found : C 64.28, H 4.88, N 31.02.

What we claim is:

1. A compound of the formula:



wherein

A is a lower alkylene,

R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen,

R^2 is cyclo (lower) alkyl, pyridyl, ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy or halogen,

R^3 is a N-containing unsaturated heterocyclic group selected from imidazolyl, pyridyl, triazolyl, tetrazolyl, 1,3,5-triazinyl and 2-oxo-benzothiazolyl, which may be substituted with lower alkyl or amino, and

Y is $=\text{C}-$, wherein ar and aryl are selected from phenyl and naphthyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1, wherein

R^1 is hydrogen or lower alkoxy, and

R^2 is ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy or halogen.

3. A compound of claim 2, wherein

R^1 is hydrogen,

R^2 is ar(lower)alkyl which may be substituted with halogen, or aryl which may be substituted with lower alkoxy or halogen, and

R^3 is pyridyl or imidazolyl optionally substituted with lower alkyl.

4. A compound of claim 3, wherein

A is methylene,

R^2 is phenyl, and

R^3 is imidazolyl optionally substituted with lower alkyl.

5. A compound of claim 4, which is

2-(imidazol-1-yl)methyl-1-phenyl-1H-benzimidazole.

6. A pharmaceutical antiulcerative composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, as an effective ingredient, in association with a pharmaceutically acceptable, substantially nontoxic carrier or excipient.

7. A method for treatment of an ulcer which comprises administering an effective amount of compound of claim 1 to human beings or animals.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	01109589
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11783
	Folios	015

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional No aplica
Fecha de Presentación Internacional No aplica

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:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 314 a 539).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 211 (Folios: 540 a 604), modificadas 1 a 101 (Folios: 911 a 966). Modificadas 1 a 73 (folios: 982 a 1012).

1.3. Rta. del Solicitante: Folios: 973 a 979.

1.4. Prioridad: Folios: 4 a 293, (21 de diciembre de 2000, US y 60/257492).

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de benzimidazol y piridilimidazol y composiciones farmacéuticas que los comprenden" (Título modificado, folio: 904).

Según la descripción, la superfamilia del receptor GABAa representa una de las clases de receptores a través de los cuales actúa el principal neurotransmisor inhibitorio, que es el ácido γ -aminobutírico, o GABA. Ampliamente, aunque desigualmente distribuido a través de todo el cerebro de los mamíferos, el GABA actúa como intermediario en muchas de sus acciones a través de un complejo de proteínas denominado el receptor GABAa, que produce alteración en la conducción de cloruro y en la polarización de membrana. Además de ser el sitio de acción del neurotransmisor, una variedad de fármacos que incluyen las benzodiazepinas ansiolíticas y sedantes se adhieren a este receptor.

El receptor GABAa comprende un canal de cloruro que generalmente, pero no invariablemente, se abre en respuesta a GABA, permitiendo que el cloruro entre en la célula. Esto, a su vez, produce una acción más lenta de la actividad neuronal a través de la hiperpolarización del potencial de la membrana celular.

Aunque las benzodiazepinas han gozado de largo uso farmacéutico como ansiolíticos, se sabe que estos compuestos exhiben varios efectos secundarios indeseables. Estos pueden incluir deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol, y una tendencia a la tolerancia y dependencia del fármaco.

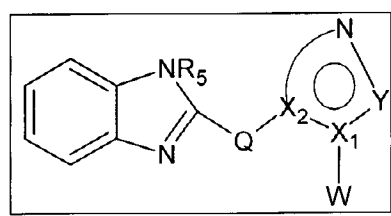
En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 48, 62 (folios: 982 a 1000, 1006 a 1011): Un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Reivindicación 49 (folio: 1000): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 combinado con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 50 a 60 (folios: 1000 a 1002): Un método para alterar la actividad de transducción de señal de un receptor GABAa.

Reivindicación 61, 63 a 73 (folios: 1002 a 1006, 1011 y 1012): Un proceso para preparar un compuesto de fórmula del folio: 1003.



El problema planteado en esta solicitud es los efectos secundarios indeseables de compuestos ansiolíticos como las benzodiazepinas. Estos efectos pueden incluir: deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol y una tendencia a la tolerancia y dependencia del fármaco.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en derivados de benzimidazol que se adhieren con alta selectividad y/o alta afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores GABAa.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4184, 233/54.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, nuevamente las reivindicaciones modificadas muestran un número elevado de compuestos por lo cual los compuestos reclamados no son concisos.

5. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 50 a 60 (folios: 1000 a 1002), que se refiere(n) a un método para alterar la actividad de transducción de señal de un receptor GABAa, no es (son) patentable(s) porque se trata de un método de diagnóstico que, aunque es in vitro, de todas maneras emplea células que fueron extraídas de un ser vivo (según los ejemplos de la solicitud, se extrajeron de tejido cortical de rata), así no lo mencionen las reivindicaciones, de todas maneras se explica en la descripción de la solicitud. Este método de diagnóstico emplea la radiofisiología, un método convencional para hacer mediciones de corriente.

6. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 21-12-2000.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

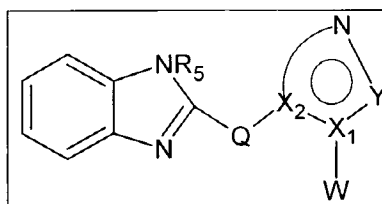
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00/59905	Aryl and heteroaril fused aminoalkyl-imidazole derivatives: selective modulators of GABAa receptors	12 de octubre de 2000
D2	US 4563455	Antiulcer fused imidazole compounds	7 de enero de 1986

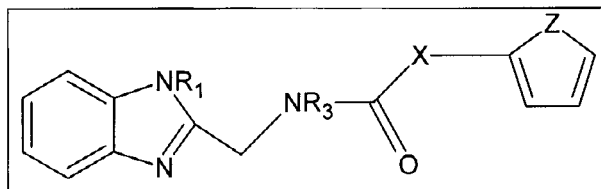
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

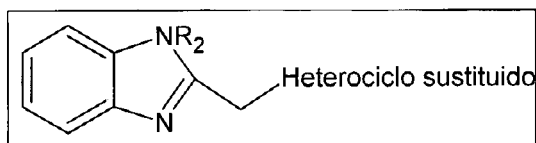
La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: compuestos de bencimidazol que son ligandos para receptores GABAa:



La anterioridad WO 00/59905 (folios: 1014 a 1020) menciona compuestos derivados de aminoalquil-imidazol fusionados con arilo y heteroarilo que son moduladores selectivos de receptores GABAa.



El documento US 4563455 (folios: 1021 a 1023) menciona compuestos derivados de imidazol de fórmula:



Estos documentos muestran una estructura química muy semejante a la estructura de los compuestos de la presente solicitud, además, el documento WO 00/59905 revela que este tipo de compuestos derivados de bencimidazol se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades mediadas por el GABAa. El documento US 4563455 da información sobre la presencia de un grupo heterociclo sustituido unido al bencimidazol a través de un grupo alquilo.

El problema técnico planteado en esta solicitud: los efectos secundarios indeseables de compuestos ansiolíticos como las benzodiazepinas. Estos efectos pueden incluir: deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol y una tendencia a la tolerancia y dependencia del fármaco, se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de imidazol ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de los compuestos de bencimidazol reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 49 y 61 a 73 de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los compuestos, composiciones que los contienen y proceso de obtención, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente compuestos derivados de bencimidazol (folios: 1014 a 1023), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud es decir, compuestos derivados de bencimidazol; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

8. Conclusión:

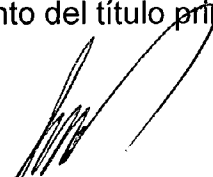
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:



Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/59905	1 a 49 y 61 a 73	Nivel Inventivo
D2	US 4563455	1 a 49 y 61 a 73	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 la 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 la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 SET. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 2584	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--

