

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOC

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589-00016-0000

Fecha: 2009-01-27 16:42:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 36

Trámite : 002

Evento : 001

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 01109589
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"
Solicitante : NEUROGEN CORPORATION AND PFIZER, INC
Clase : A61K 031/4184, C07D 233/054
Fecha de solicitud : Diciembre 21 de 2001

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 11783 notificado por fijación en lista del 18 de Septiembre de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 11783 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 12 de Diciembre de 2008 solicité plazo de treinta (30) días para atender el Oficio No. 11783. Al respecto, atiendo a las observaciones realizadas por ese Despacho de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Para superar las objeciones realizadas por su Despacho con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio y con fundamento en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado compuesto por cuarenta y tres (43) reivindicaciones, con los siguientes cambios:

1032
1014

3.1.1 Se limita aún más el nuevo capítulo reivindicatorio. En particular, se limita la definición del anillo X_1-X_2-Y y el anillo W, excluyendo los grupos que no se encuentran definidos en los ejemplos o en las modalidades preferentes. También se limita el sustituyente R^5 .

3.1.2 Los cambios realizados en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentran totalmente soportados por el capítulo descriptivo, pues dichos cambios se basan en los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 48, en las tablas 1 a 8 y en la página 45, línea 21 a 23 de la publicación PCT.

3.1.3 Se borran las reivindicaciones 4 a 9, 34 a 40, 42 a 47 y 50 a 60. Al suprimir las reivindicaciones 50 a 60 se da por superada la objeción que se hizo sobre excepciones de patentabilidad del método reclamado en dichas reivindicaciones.

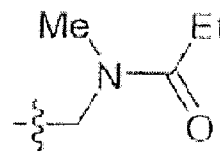
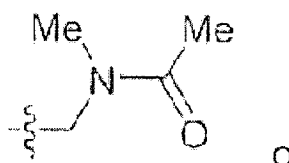
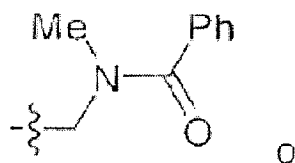
De acuerdo a las modificaciones realizadas, se subsanan las objeciones realizadas por su Despacho, pues el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra totalmente soportado por el capítulo descriptivo de acuerdo con los ejemplos y tablas allí mencionados.

4. Análisis del requisito de nivel inventivo:

Su Despacho enuncia que los documentos D1 (WO00/59905) y D2 (US4563455) afectan el nivel inventivo de la presente invención debido a que con estos documentos es evidente para una persona medianamente versada en la materia llegar a la invención que se protege en la presente solicitud y que por lo tanto, no tendría nivel inventivo.

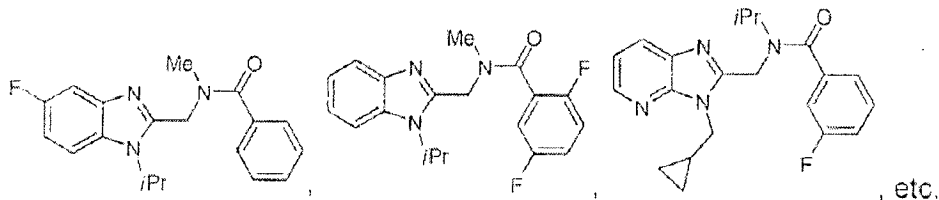
4.1 Argumentos en favor del nivel inventivo:

Con el fin de atender las observaciones realizadas por su Despacho, en primer lugar queremos poner de presente que el documento D1 contiene, por ejemplo, un grupo N-metilbenzamida, N-metilacetamida o N-metilpropionamida. Para su referencia, se presentan a continuación sus estructuras:



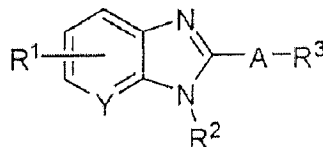
1033
1015

Dichos compuestos no presentan una estructura similar al grupo heteroaril unido al metilo, que se requiere en los compuestos de la presente solicitud. Lo anterior también se puede ver en los ejemplos que se encuentran en la anterioridad, entre los cuales están:



Por lo anterior, es claro que los compuestos de la anterioridad no se asemejan y no sugieren los compuestos de las reivindicaciones de la presente invención, por lo tanto no alteran la novedad ni el nivel inventivo de la misma.

Por otro lado, con respecto al documento D2 citado por su Despacho, este documento encierra compuestos en donde el grupo benzoimidazol se sustituye en la posición 2 con un heteroaril simple (R^3) unido al alquileo (A):



A es un alquileo inferior

R^3 es un heterociclo con N

Estos grupos R^3 están opcionalmente sustituidos con un amino o un grupo alquilo. De lo anterior, no existe ninguna sugerencia o enseñanza que diga que el grupo R^3 puede ser sustituido con un grupo aril o heteroaril (es decir W) como se requiere en la presente solicitud. Además, no existe ninguna enseñanza que diga que estos compuestos se pueden utilizar en la alteración de la señal de la actividad de transducción de los receptores $GABA_A$. En conclusión, el documento D2 no se enseña o sugiere un problema similar a la de la presente invención y por lo tanto no afecta la novedad o el nivel inventivo de la misma.

Por último, nos referimos al ejemplo 54, el cual muestra que los compuestos en las tablas 6 a 8 tienen una actividad que es menor a $4\mu M$. La anterior información es importante porque

1034
1016

se indica de forma individual los valores de Ki para cada componente. Al ser información relevante para la presente solicitud, se adjunta al presente memorial copia de los valores específicos de Ki para cada compuesto listado en las tablas.

En conclusión, los documentos D1 y D2, solos o combinados, no afectan el nivel inventivo de la presente invención porque en dichos documentos no se enseñan ni se sugieren los compuestos y procesos que se presentan en la solicitud de referencia. Además, teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio así como los anteriores argumentos, se puede concluir que la presente invención es novedosa y posee altura inventiva frente a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho.

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

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, 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.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y tres (43) reivindicaciones.
- Copia de los datos de Ki para cada compuesto reclamado en la invención.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

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 de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 35 North East Industrial, 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 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>01.109.589</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 43 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>09-6,370</u> Fecha: <u>26 de enero de 2009</u>	

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, 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

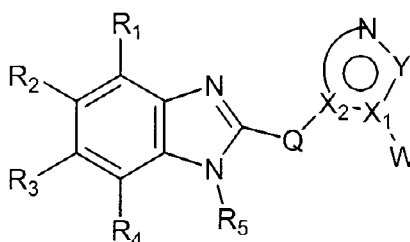
LMA

1036-
1018

1037
10/9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



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

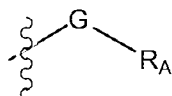
R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de

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)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)alquil-, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquil-, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, piperidinil(C₁-C₄)alquil, piperazinil(C₁-C₄)alquil, morfolinil(C₁-C₄)alquil, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquiltio, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, fenil, naftil, imidazolil, pirrolil, piridil, tiazolil, pirazolil, tiazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, pirimidinil, oxazolil, furanil y tienil, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀,

en donde R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, fenil, fenil(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alcanoilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

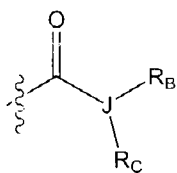
iii) un grupo de la fórmula:



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 ó pendientes, 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,

iv) un grupo de la fórmula



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

7

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, fenilo, naftil, fenil (C_1-C_4) alquil, naftil (C_1-C_4) alquil, (C_1-C_6) alcanoilo, y mono y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo,

5 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;

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:

10 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, 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 fenilo, 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

15 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

20 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, ó (C_5-C_{10}) arilo, 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) cicloalquilo (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;

R_5 representa 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

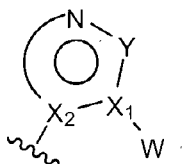
R_5 representa fenil, ó fenil (C_1-C_4) alquilo;

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

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

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

el grupo:



10 representa pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, ó tiazolil sustituido en cada átomo de carbono por R , en donde

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C_1-C_6) alquil, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alquilo y halo (C_1-C_6) alcoxi;

15 W representa fenil, imidazolil, pirrolil, piridizinil, pirazinil, piridil, tiazolil, pirazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, pirimidinil, oxazolil, furanil, benzimidazolil, quinolinil, isoquinolinil, o tienil, en donde cada grupo 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 $-OR_E$, en donde R_{30} y R_E son
20 como se definió anteriormente y m es 0, 1, o 2.

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

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

i) hidrógeno, halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, halo (C_1-C_6) alquilo, y halo $(C_1-$
25 $C_6)$ alcoxi,

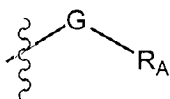
ii) (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, $((C_3-C_8)$ cicloalquil) (C_1-C_4) alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, amino (C_1-C_6) alquilo, $(R_{10})NH$ (C_1-C_6) alquilo, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_6)$ alquilo, $(C_1-$
30 $C_6)$ alcanoilo, (C_1-C_6) alcoxicarbonilo, (C_1-C_6) alquilsulfonilo, (C_1-C_6) alquiltio, mono- o di (C_1-C_6) alquilaminocarbonilo, piperidinil (C_1-C_4) alquil, piperazinil (C_1-C_4) alquil, morfolinil (C_1-C_4) alquil, fenil, naftil, imidazolil, pirrolil, piridil, tiazolil, pirazolil, tiazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, pirimidinil, oxazolil, furanil, y tienil, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} ,

en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

35 (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (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_6) alquilo, (C_1-C_6) alcanoilo, y mono y di (C_1-C_6) alquilaminoalquilo;

4040
1022

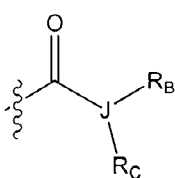
iii) un grupo de la fórmula:



en donde G es (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 ó pendientes, 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 insaturado, o aromático se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀, y

iv) un grupo de la fórmula



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, fenil, naftil, fenil(C₁-C₄)alquilo, naftil(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₆)alcanoilo, 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 fenil, 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;

R_{20} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de halógeno; hidroxí; 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_{30} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxí, 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 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

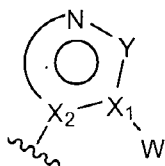
R_5 representa fenil, ó fenil (C_1-C_4) alquilo;

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

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

R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, flúor, o C_1-C_6 alquilo;

el grupo:



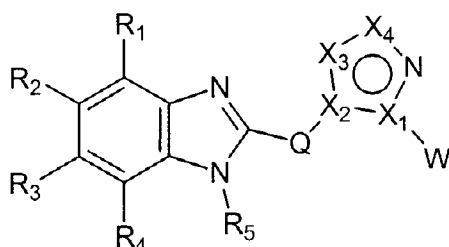
representa pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, ó tiazolil sustituido en cada átomo de carbono por R, en donde

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, halo (C_1-C_6) alquilo, y halo (C_1-C_6) alcoxi;

y

W es como se define en la Reivindicación 1.

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

10472
1024

X_1 y X_2 representan independientemente nitrógeno ó carbono;

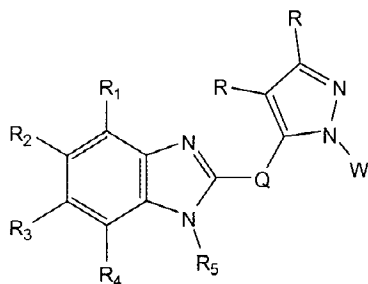
X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de carbono, CR, N, O, y S;

5 dado que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 es carbono o CR, en donde

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, halo (C_1-C_6) alquilo, y halo (C_1-C_6) alcoxi.

10 4. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde Q es $C(R_6)(R_7)$.

5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 de la fórmula



15 en donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Q, y W son como se define en la Reivindicación 4.

6. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 4 o Reivindicación 22, en donde:

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

i) hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, y

ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, C_1-C_4 alquilo, y $-O(C_1-C_4)$ alquilo);

25 R_1 , R_2 , 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, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, heterocicloalquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) 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, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, fenilo, o benzilo;

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

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

10 7. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde:

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 15 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

20 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 grupos 4 R₃₀.

25 8. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 7 o Reivindicación 25 en donde

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

W es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno 30 o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂ alcoxi.

9. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 8 o Reivindicación 17 en donde W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorofenilo, o 6-fluoro-2-piridinilo.

35

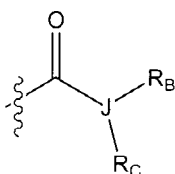
10. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, o 17, en donde R, R₁, y R₄ son hidrógeno.

11. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, o 17, en donde R_5 es etilo o n-propilo.

12. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, en donde R_2 se selecciona de

- 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 alqueno, C_2-C_6 alquino, (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} .

13. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, en donde R_2 es un grupo de la fórmula



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

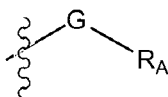
R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alqueno, (C_2-C_6)alquino, C_3-C_8 cicloalquilo, y (C_3-C_8 cicloalquilo) (C_1-C_4)alquilo; o

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,
 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} .

14. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, o 12, en donde

R_2 es un grupo de la fórmula:



en donde G es un enlace o C_1-C_2 alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados ó pendientes, 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} .

15. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 14, o 20, 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 R_{20} .

5

16. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde:
R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C_1-C_2) alquilo;

10

R_1 , R_2 , 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;

15

Q es CH_2 ; 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 R_{30} .

20

17. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 16 o Reivindicación 27, en donde

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

25

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.

18. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 17, en donde R_3 se selecciona de

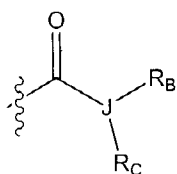
30

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, (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} .

35

19. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 17, en donde R_3 es un grupo de la fórmula

1046
1028



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, C₃-C₈cicloalquilo, y (C₃-C₈cicloalquilo) (C₁-C₄)alquilo; o

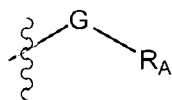
R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

a) uno o más enlaces dobles,

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.

20. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 17, en donde R₃ es un grupo de la fórmula:

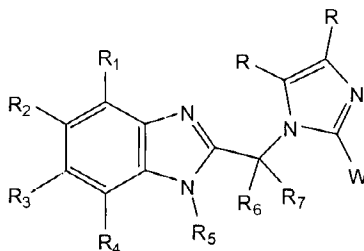


en donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados ó pendientes, 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 la Reivindicación 8 o Reivindicación 17, en donde R₃ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₆ alcoxi).

22. Un compuesto o sal de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3 de la fórmula



en donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y W son como se define en la Reivindicación 4.

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

W representa un fenilo, ó grupos heteroarilo de 6 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de 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 $-\text{OR}_E$; y m es 0, 1, o 2.

5

24. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde:

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de 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 $-\text{OR}_E$, y m es 0, 1, o 2.

10

25. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde:

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alquilo;

R_1 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, mono o di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y mono- y di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo;

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

R_6 y R_7 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 R_{30} .

26. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8, en donde R_2 es $-\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$ o $-\text{HC}=\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcoxi})$.

27. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde:

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alquilo;

R_1 , R_2 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, mono o di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y mono- y di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo;

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

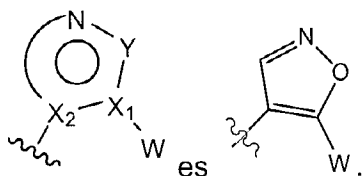
R_6 y R_7 son hidrógeno; y

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 R_{30} .

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

5 el grupo



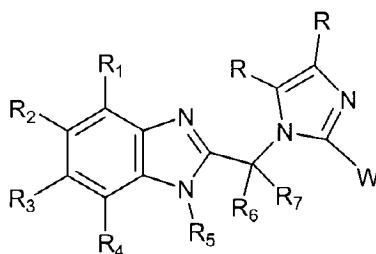
29. Un compuesto o sal de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3 en donde

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, el grupo heteroarilo de 5 miembros se
10 sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de
 R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, y $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, $-\text{OR}_E$,
en donde R_{30} y R_E son como se definió anteriormente y m es 0, 1, o 2.

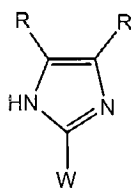
30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de

15 acuerdo con la Reivindicación 1 combinado con por lo menos un excipiente o portador
farmacéuticamente aceptable.

31. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula:

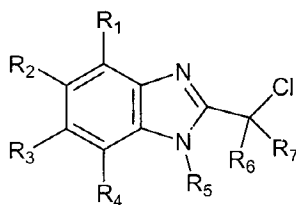


20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula B



Formula B

con un compuesto de fórmula:



25 en la presencia de una base y un solvente;

en donde:

1049;
1031

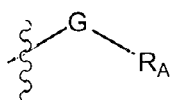
R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de

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)cicloalquil(C_1 - C_4)alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, hidroxilo(C_1 - C_6)alquilo, amino(C_1 - C_6)alquilo, $(R_{10})NH(C_1-C_6)$ alquilo, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_6)$ alquilo, (C_1 - C_6)alcanoilo, (C_1 - C_6)alcoxycarbonilo, piperidinil(C_1 - C_4)alquil, piperazinil(C_1 - C_4)alquil, morfolinil(C_1 - C_4)alquil, (C_1 - C_6)alquilsulfonilo, (C_1 - C_6)alquiltio, mono- o di(C_1 - C_6)alquilaminocarbonilo, fenil, naftil, imidazolil, pirrolil, piridilo, tiazolil, pirazolil, tiazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, pirimidinil, oxazolil, furanil y tienil, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} ,

en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de (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, y mono y di(C_1 - C_6)alquilamino(C_1 - C_6)alquilo,

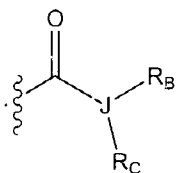
iii) un grupo de la fórmula:



en donde G es un enlace, (C_1 - C_6)alquilo, $-O-$, $-C(=O)-$, o $-CH_2C(=O)-$, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente saturado o aromático que consiste de 1 anillo o 2 anillos fusionados ó pendientes, 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



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_1 - C_6)alcoxi, (C_3 - C_8)cicloalquilo, (C_3 - C_8)cicloalquil(C_1 - C_4)alquilo, fenil, naftil, fenil(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,

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;

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,

1050
1032

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 fenil, 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, 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-C₆)alcoxi), -HC=N((C₁-C₆)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 (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, (C₅-C₁₀)arilo, o (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 del grupo que consiste de: halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; amino; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-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; oxo; halo(C₁-C₆)alcoxi; mono- y di(C₁-C₆)alquilamino; amino(C₁-C₆)alquilo; y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₃₀ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-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, oxo, mono- y di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa halo(C₁-C₆)alquilo; o

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, o (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)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 R₃₀, o

R₅ representa fenil, ó fenil(C₁-C₄)alquilo;

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

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, C₁-C₆alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, C₁-C₆alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi; y

W representa fenil, imidazolil, pirrolil, piridizinil, pirazinil, piridil, tiazolil, pirazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, pirimidinil, oxazolil, furanil, benzimidazolil, quinolinil, isoquinolinil, o tienil, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4

1051
1033

grupos seleccionados independientemente de 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.

5

32. 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;
- 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-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-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-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;
 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-benzimidazol-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.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la base es un alcóxido de metal álcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

5 34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la base es *t*-BuOK.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la base es *t*-BuOK y el solvente es THF.

~~1055~~
1037

36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la base es un hidruro de metal y el solvente es un solvente polar aprótico.

5 37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la base es hidruro de sodio y el solvente es DMF.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde se agrega yoduro de sodio.

10 39. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la reacción se lleva a cabo entre 0 °C y temperatura ambiente.

40. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la base es un carbonato de metal álcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

15 41. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la base es K_2CO_3 .

20 42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la base es K_2CO_3 y el solvente es DMF.

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

25

LMA\LMA\ID-142829\WPC12889

7056
1038

Table 1

Compound	K _i (nM)	Compound	K _i (nM)
101	565.2	116	897.4
102	113.1	117	89.5
103	88.5	123	1463.5
104	89.4	124	76.2
105	49.0	126	39.6
107	35.0	127	61.4
108	46.7	128	12.2
109	16.3	130	19.3
112	12.9	131	35.5
113	19.1	132	12.4
114	8.7		

Table 2

Compound	K _i (nM)	Compound	K _i (nM)
157	1.2	178	1.3
160	2.5	180	1.7
166	1.5	181	0.7
169	1.8	182	0.8
172	1.2	184	0.9
173	1.5	185	2.7
175	1.2	187	1.3

Table 3

Compound	K _i (nM)	Compound	K _i (nM)
189	5.6	205	2.2
190	2.3	206	0.9
191	2.4	207	0.5
192	1.5	208	1.0
193	0.7	209	3.5
194	0.7	210	1.5
195	0.2	211	28.5
196	0.2	212	10.8
197	0.9	213	1.5
198	0.6	214	0.9
199	0.7	215	9.4
200	0.7	216	5.3
201	1.0	217	2.4
202	0.5	218	0.5
203	1.0	219	1.7
204	0.4	220	0.4

1057
1039

Compound	Ki (nM)	Compound	Ki (nM)
221	36.0	250	3.8
222	12.0	251	9.6
223	3.4	252	4.4
224	1.4	253	1.6
225	7.5	254	0.9
226	3.3	255	2.3
227	1.5	256	0.9
228	0.7	257	7.4
229	6.4	258	1.0
230	1.6	259	4.5
231	1.1	260	1.5
233	13.5	261	5.7
234	4.4	262	0.8
235	16.5	263	5.6
236	10.1	264	4.3
237	13.4	265	16.6
238	6.7	266	9.6
239	2.8	267	0.6
240	3.3	268	0.1
241	3.8	269	1.8
242	2.9	270	1.3
243	5.6	271	5.4
244	2.9	272	2.0
245	22.2	273	3.8
246	7.4	274	0.8
247	13.1	275	5.4
248	6.6	276	0.9
249	9.5		

Table 4

Compound	Ki (nM)	Compound	Ki (nM)
277	194.1	291	20.8
278	7.1	292	0.9
279	86.5	293	26.8
280	8.4	294	1.8
281	64.5	295	20.1
282	4.5	296	2.0
283	38.9	297	70.7
284	3.1	298	7.5
285	73.8	299	70.8
286	5.4	300	4.6
287	31.2	301	84.7
288	2.1	302	6.4
289	11.5	303	80.0
290	0.6	304	7.7

1058
1040

Compound	Ki (nM)
305	113.8
306	7.7
307	55.0
308	3.1
309	183.6
310	13.0
311	108.3
312	5.9
313	153.9
314	11.7
315	72.7
316	7.7
317	50.0
318	2.9
319	35.2
320	3.8
321	98.7
322	10.6
323	283.4
324	13.4
325	80.6
326	6.4
327	58.8
328	4.7
329	23.5
330	2.7
331	59.4
332	5.0
333	53.3
334	4.0

Compound	Ki (nM)
335	134.5
336	6.9
337	76.5
338	6.8
339	230.6
340	23.8
341	54.0
342	3.2
343	3.6
344	0.4
345	4.2
346	0.6
347	40.5
348	2.7
349	15.5
350	1.4
351	17.4
352	0.9
353	21.5
354	2.6
355	10.0
356	0.6
357	10.3
358	1.0
359	20.2
360	1.5
361	20.0
362	0.5
363	9.6

Table 5

Compound	Ki (nM)
444	117.9
446	264.0

Compound	Ki (nM)
447	124.6
448	167.7

Table 6

Compound	Ki (nM)
449	4.2
450	16.4
451	281.4
452	22.1
453	1.2

Compound	Ki (nM)
454	6.6
455	1.5
456	131.9
457	13.0
458	0.8

1059
1041

Compound	Ki (nM)
459	1.4
460	0.6
461	0.5
462	0.4
463	1.1
464	45.6
465	90.1
466	35.7
467	744.2
468	0.3
469	1.9
470	0.3
471	0.8
472	2.1
473	1.2
474	0.6
475	5.2
476	16.9
477	4.3
478	2.5
479	1.7
480	1.6
481	185.8
482	6.9
483	8.8
484	1.5
485	27.9
486	5.5
487	20.6
488	2.6
489	37.4
490	10.4
491	2.1
492	0.1
493	0.4
494	112.6
495	0.7
496	3.5
497	3.8
498	172.1
499	4.3
500	70.6
501	0.6
502	0.5
503	113.6
504	1.1
505	2.8

Compound	Ki (nM)
506	0.7
507	3.0
508	1.8
509	4.8
510	5.0
511	4.2
512	1.8
513	17.8
514	8.5
515	8.6
516	153.6
517	4.3
518	1.7
519	3.7
520	2.5
521	3.5
522	26.9
523	137.4
524	7.6
525	2.0
526	2.1
527	1.1
528	0.9
529	12.5
530	5.7
531	5.7
532	5.4
533	1.7
534	4.7
535	291.1
536	622.4
537	4.1
538	15.4
539	12.6
540	13.1
541	96.8
542	70.2
543	3.5
544	5.9
545	3.7
546	3.6
547	6.8
548	2.1
549	22.3
550	16.7
551	3.5
552	28.6

1060
1042

Compound	Ki (nM)
553	31.9
554	5.6
555	5.1
556	9.4
557	530.5
558	67.7
559	5.6
560	16.0
561	50.9
562	46.0
563	0.5
564	65.0
565	2.0
566	7.9
567	156.6
568	49.6
569	18.7
570	4.5
571	7.0
572	2.6
573	4.9
574	12.1
575	52.7
576	2.3
577	4.8
578	76.3
579	2.9
580	357.1
581	149.0
582	4.7
583	15.3
584	5.9
585	3.4
586	5.1
587	6.9
588	7.1
589	9.2
590	48.0
591	7.6
592	17.8
593	6.0
594	5.4
595	2.4
596	29.9
597	25.6
598	5.4
599	23.5

Compound	Ki (nM)
600	3.5
601	2.4
602	12.4
603	21.0
604	30.0
605	19.1
606	17.3
607	41.1
608	13.5
609	108.7
610	6.6
611	2.0
612	0.7
613	18.1
614	22.0
615	3.6
616	5.9
617	1.9
618	0.8
619	174.4
620	68.7
621	2.4
622	2.6
623	41.4
624	18.9
625	23.3
626	2.4
627	667.4
628	2.4
629	35.7
630	17.4
631	32.8
632	14.5
633	7.0
634	6.3
635	8.1
636	22.2
637	28.6
638	58.9
639	76.8
640	257.5
641	15.9
642	639.7
643	2.6
644	98.4
645	83.7
646	91.6

4067
1043

Compound	Ki (nM)
647	13.9
648	11.5
649	5.0
650	9.0
651	8.7
652	4.4
653	8.6
654	4.3
655	1.5
656	9.7
657	1.3
658	51.4
659	10.3
660	3.7
661	11.1
662	1.5
663	25.0
664	20.2
665	33.7
666	204.5
667	95.5
668	66.7
669	50.7
670	41.8
671	251.7
672	104.2
673	18.0
674	30.7
675	47.2
676	61.7
677	30.8
678	24.6
679	14.1
680	61.2
681	453.5
682	74.6
683	38.8
684	43.7
685	107.4
686	36.1
687	140.1
688	35.6
689	49.0
690	19.9
691	87.1
692	30.7
693	21.5

Compound	Ki (nM)
694	68.4
695	48.6
696	76.9
697	1426.1
698	48.9
699	45.9
700	71.3
701	181.0
702	115.4
703	79.0
704	116.6
705	87.5
706	36.3
707	68.8
708	46.8
709	47.7
710	84.7
711	15.6
712	50.3
713	19.7
714	33.3
715	74.7
716	25.5
717	165.5
718	26.5
719	66.6
720	54.1
721	606.4
722	75.7
723	51.3
724	14285.7
725	83.6
726	564.5
727	754.1
728	81.5
729	24.7
730	19.1
731	49.8
732	61.4
733	38.2
734	108.4
735	128.5
736	4.8
737	3.3
738	4.8
739	29.1
740	30.3

1062
1044

Compound	Ki (nM)
741	56.8
742	11.7
743	4.3
744	4.2
745	2.2
746	8.2
747	8.1
748	5.2
749	3.5
750	2.8
751	6.4
752	1.0
753	22.9
754	1.4
755	2.0
756	1.5
757	0.8
758	2.6
759	4.3
760	4.3
761	
762	208.2
763	1407.5
764	30.0
765	2.8
766	3.6
767	3.1
768	14.8
769	3.5
770	6.7
771	2.1
772	7.3
773	0.9
774	2.6
775	0.8
776	1.0
777	0.9
778	0.9
779	1.9
780	1.2
781	1.9
782	0.6
783	1.8
784	19.6
785	3.2
786	3.9
787	1.4

Compound	Ki (nM)
788	4.7
789	5.5
790	1.9
791	1.7
792	1.0
793	4.4
794	4.5
795	0.6
796	50.9
797	87.3
798	9.2
799	1.7
800	3.2
801	3.7
802	2.0
803	0.6
804	0.6
805	1.2
806	1.0
807	3.2
808	3.2
809	91.6
810	62.8
812	1.9
813	184.3
814	2.4
815	5.5
816	4.5
817	4.1
818	3.8
819	2.0
820	7.4
821	5.4
822	51.9
823	226.7
824	4.1
825	11.0
826	4.8
827	5.5
828	4.5
829	4.6
830	14.4
831	11.5
832	23.5
833	68.1
834	19.7
835	4.2

~~1063~~
1043

Compound	Ki (nM)	Compound	Ki (nM)
836	6.7	875	37.6
837	9.0	876	73.6
838	24.1	877	3.9
839	4.0	878	2.3
840	1.4	879	34.7
841	3.1	880	4.7
842	11.3	881	44.9
843	356.4	882	37.0
844	2.4	883	62.9
845	388.2	884	3.8
846	87.7	885	2.2
847	299.4	886	2.3
848	120.4	887	1.5
849	506.4	888	19.6
850	7.1	889	2.5
851	6.5	890	3.8
852	332.3	891	3.3
853	216.7	892	50.0
854	6.3	893	3.3
855	232.1	894	3.0
856	2.2	895	42.6
857	340.9	896	2.1
858	6.2	897	47.9
859	49.3	898	31.5
860	156.7	899	1.5
861	12.7	900	110.2
862	43.8	901	198.3
863	1.0	902	46.4
864	0.8	903	1.3
865	126.7	904	30.5
866	1.1	905	59.3
867	29.0	906	2.1
868	66.1	907	1.2
869	15.7	908	12.8
870	86.3	909	8.5
871	4.5	910	13.9
872	42.8	911	1.1
873	14.3	912	8.1
874	1.9	913	1.2

Table 7

Compound	Ki (nM)	Compound	Ki (nM)
914	10.6	917	0.1
915	10.6	918	3.5
916	141.0	919	2.3

1064
1046

Compound	Ki (nM)
920	0.4
921	0.4
922	0.4
923	2.2
924	2.8
925	1.7
926	0.9
927	0.5
928	0.5
929	2.8
930	9.5
931	16.7
932	9.2
933	16.6
934	2.0
935	2.6
936	2.6
937	1.4
938	2.5
939	3.6
940	2.2
941	9.5
942	1.4
943	5.4
944	6.0
945	8.1
946	12.9
947	399.4
948	145.5
949	44.0
950	14.5
951	9.5
952	2.5
953	3.5
954	1.4
955	25.8
956	6.1
957	2.4
958	1.7
959	6.6
960	31.5
961	3.4
962	2.2
963	6.7
964	20.3
965	1.9
966	32.7

Compound	Ki (nM)
967	10.7
968	65.5
969	7.1
970	2.7
971	4.5
972	12.6
973	25.3
974	7.3
975	2.8
976	7.7
977	10.4
978	5.7
979	4.6
980	8.7
981	173.7
982	373.6
983	106.7
984	12.8
985	8.3
986	597.4
987	20.6
988	38.8
989	6.4
990	14.3
991	667.7
992	83.9
993	11.2
994	36.1
995	15024.8
996	2.2
997	7.3
998	374.5
999	146.2
1000	10.1
1001	17.5
1002	217.5
1003	21.9
1004	13.2
1005	27.9
1006	36.1
1007	10.0
1008	2.0
1009	0.4
1010	20.2
1011	5.6
1012	4.1
1013	6.0

1065
1097

Compound	Ki (nM)
1014	5.3
1015	3.6
1016	0.7
1017	1.1
1018	23.5
1019	7.8
1020	3.9
1021	21.5
1022	16.9
1023	94.4
1024	125.9

Compound	Ki (nM)
1025	1.6
1026	2.0
1027	1.0
1028	41.9
1029	63.9
1030	27.4
1031	51.2
1032	491.3
1033	53.2
1034	60.0

Table 8

Compound	Ki (nM)
1035	88.7
1036	153.8
1037	29.2
1038	43.1
1039	22.6
1040	498.5
1041	951.7
1042	19.2
1043	78.4
1044	157.6
1045	199.7

Compound	Ki (nM)
1046	14.2
1047	14.7
1048	342.1
1049	318.6
1050	10.1
1051	7.2
1052	57.4
1053	91.4
1054	30.4
1055	140.7
1056	83.9

406
1048

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00016-0000

Fecha: 2009-01-27 16:42:55 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECEPCION OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,370
FEL : ENERO 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218992	26/01/2009	22,555,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 12889-801-0029

52

7

100

4^a part 10-109589

1067
1049



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Numéro de publication: **0 463 969 B1**

12

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

- (45) Date de publication de fascicule du brevet: **08.02.95** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 307/81, C07D 333/28, C07D 233/64, C07D 333/60, C07D 405/04, C07D 403/04, A61K 31/34, A61K 31/38, A61K 31/415**
- (21) Numéro de dépôt: **91401739.7**
- (22) Date de dépôt: **27.06.91**

Le dossier contient des informations techniques présentées postérieurement au dépôt de la demande et ne figurant pas dans le présent fascicule.

- (54) **Nouveau composés de l'acide 4-amino butyrique leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.**

- (30) Priorité: **27.06.90 FR 9008093**
- (43) Date de publication de la demande: **02.01.92 Bulletin 92/01**
- (45) Mention de la délivrance du brevet: **08.02.95 Bulletin 95/06**
- (84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
- (56) Documents cités:
EP-A- 0 023 192

JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 10, 11 mai 1990, pages 3088-3097, Washington, DC, US; R.C. PETTER et al.: "Inhibition of gamma-butyrobetaine hydroxylase by cyclopropyl-substituted gamma-butyrobetaines"

- (73) Titulaire: **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)
- (72) Inventeur: **Debaert, Michel**
630, avenue de la République
F-59800 (FR)
Inventeur: **Berthelot, Pascal**
78, rue du Colonel Fabien
F-59320 Haubordin (FR)
Inventeur: **Vaccher, Claude**
27, rue du Trianon
F-59139 Wattignies (FR)

EP 0 463 969 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

1068
1050

EP 0 463 969 B1

Description

L'invention concerne de nouveaux composés de l'acide 4 - amino butyrique, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature de nombreux composés arylpropioniques, qui possèdent notamment des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. On connaît également le Baclofène ou acide 4-amino 3-(4-chlorophényl) butyrique, composé agoniste des récepteurs GABA_B, utilisé en thérapeutique humaine pour ses propriétés antispastiques. D'autres acides 4-amino 3-aryl butyrique, notamment des composés hétéroaryl butyriques ont également été décrits (J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 746), montrant une affinité pour le récepteur GABA_B. La 4-(benzofuryl-2) pyrrolidinone-2 a été décrite dans la publication European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 18, N° 4, 1983, pp 355 et 357, comme possédant une activité antidysrythmique. De même, des dérivés pyrrolidinoniques de l'acide γ aminobutyrique sont décrits sans mentionner aucune activité pharmacologique dans les Chemical Abstracts, vol. 82, N° 23, 1975, p 526, résumé N° 155373r et vol. 73, 1970, p 407, résumé N° 77617w. L'acide 3-(2-thiényle) 4-aminobutyrique et l'acide 3-(2-furyl) 4-aminobutyrique sont décrits sans mentionner aucune activité pharmacologique dans le résumé "synthesis of gamma-aminoacides and pyrrolidones" du Chemical Abstracts vol. 54, N° 12, 25 juin 1960, colonne 12107f.

On connaît également dans l'art antérieur la publication "Journal of Medicinal Chemistry, vol. 25, N° 6, juin 1982, pp 723-730" présentant des dérivés de l'acide 4-aminobutyrique substitués en 3 par un radical 2-indolyle décrits uniquement pour leur activité antihypertensive, la demande EP-A-0023192 décrivant des dérivés de l'acide 4-aminobutyrique substitués en 3 par un radical cyclohexyle en tant qu'intermédiaire d'un procédé de synthèse.

La publication "Journal of Organic Chemistry, vol. 55, N° 10, 11 mai 1990, pp 3088-3097" mentionne l'acide (3-cyclopropyle) 4-aminobutyrique comme inhibiteur d'enzyme.

Les composés de la présente invention possèdent, par rapport aux composés de l'art antérieur, une affinité très sélective et nettement plus importante. Par ailleurs, certains d'entre eux antagonisent l'excitation induite par des convulsivants à des doses inférieures à celle du Baclofène. D'autres possèdent la propriété de stimuler la synthèse d'AMP cyclique au niveau du cortex cérébral, donc d'augmenter les capacités métaboliques du cerveau. L'intensité de cette affinité pour le récepteur GABA_B et la puissance de leur activité autorisent, en thérapeutique humaine ou animale, l'administration de doses moindres des composés de l'invention. Cette posologie réduite va de pair avec une diminution des effets secondaires que l'on peut observer avec des composés moins actifs puisqu'il est généralement admis que la toxicité n'est pas liée au mécanisme d'action pharmacologique, mais qu'elle dépend essentiellement de la structure chimique des composés. Ainsi de faibles quantités des composés de l'invention produisent un effet comparable à celui obtenu avec des quantités beaucoup plus importantes de composés de l'art antérieur ; les risques de manifestations toxiques, en particulier hépatiques sont fortement diminués. Cet avantage est particulièrement intéressant pour les populations fragiles auxquelles les composés s'adressent, généralement des sujets souffrant de troubles spastiques ou des sujets âgés (maladie de Alzheimer, déments séniles ou atteints de troubles de la sénescence), populations chez lesquelles les fonctions hépatiques sont souvent déjà perturbées.

Plus spécifiquement, l'invention concerne de nouveaux composés de l'acide 4 - amino butyrique répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un groupe hydroxy, amino, alkylamino inférieur ou alcoxy inférieur, ou un atome d'halogène,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle inférieur, ou un radical alcoxycarbonyle inférieur,
- R représente :

1069

1051

EP 0 463 969 B1

un radical de formule :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NH,

Y représente un atome de carbone, d'oxygène, ou d'azote, R'1 et R'2 identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle, avec la réserve que lorsque X est un atome d'oxygène, Y un atome de carbone et R'1 et R'2 chacun un atome d'hydrogène, alors R'2 ne peut représenter ni un atome d'hydrogène ni un groupe méthoxy,

un radical de formule :



dans laquelle :

Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement NH,

T représente un atome de carbone ou d'azote, R'3 et R'4 identiques ou différents représentent un radical choisi parmi hydrogène, halogène, alkyle ou alcoxy inférieurs, hydroxy, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle, avec la réserve que lorsque Z est un atome de soufre, T un atome de carbone et R'3 un atome d'hydrogène, R'4 ne peut pas être un groupement méthyle ou un atome d'hydrogène, de chlore, ou de brome, et que lorsque Z est un atome d'oxygène, T un atome de carbone et R'3 un atome d'hydrogène, R'4 ne peut pas être un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

un radical cycloalkyle de 4 ou 5 atomes de carbone, cycloalkylalkyle ou dicycloalkylalkyle de 4 à 16 atomes de carbone éventuellement substitués sur le cycle par un groupement choisi parmi halogène, hydroxy, alkyle ou alcoxy inférieur, nitro, amino, alkylamino inférieur ou trifluorométhyle,

un radical aromatique à 6 sommets éventuellement substitué et incluant dans son squelette carboné 2 ou 3 atomes d'azote,

un radical aromatique à 6 sommets incluant dans son squelette carboné de 1 à 3 atomes d'azote et accolé à un cycle benzénique, chacun de ces 2 cycles pouvant être éventuellement substitué,

ou un cycle à sept sommets, saturé ou non, incluant dans son squelette carboné un ou deux atomes d'azote éventuellement accolé à un cycle benzénique et éventuellement substitué sur le cycle azoté et/ou benzénique,

le terme substitué signifiant que les groupements qu'il affecte peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, ou hydroxy, ou trifluorométhyle, ou nitro, ou amino, ou alkylamino inférieur,

leurs isomères optiques ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que, sauf précision contraire, les termes "alkyle inférieur", "alcoycarbonyl inférieur", "alcoxy inférieur", "alkylamino inférieur", et "acyl inférieur" signifient des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée.

Parmi les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples non exhaustifs, les acides chlorhydrique,

1070

1052

EP 0 463 969 B1

STADE E : le produit du titre :

Point de fusion : 149 - 153 °C

Caractéristiques spectrales :

- 5 - infrarouge : 1700 - 1720 cm^{-1} : ν CO
3420 cm^{-1} : ν NH
- RMN (CDCl_3) :
 - δ : 1,40 ppm : singulet : $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$
 - δ : 2,70 - 2,90 ppm : multiplet : $(\text{CH}_2 \text{ CO})$
 - 10 δ : 3,40 - 3,70 ppm : multiplet : $(\text{CH}_2 \text{ N, CH})$
 - δ : 3,82 ppm : singulet : $(\text{CH}_3 \text{ O})$
 - δ : 4,70 ppm : singulet : (NH)
 - δ : 6,45 ppm : singulet : $(\text{H}_3'$; benzofurane)
 - δ : 6,82 ppm : doublet : $(\text{H}_6'$; benzofurane)
 - 15 δ : 6,95 ppm : doublet : $(\text{H}_4'$; benzofurane)
 - δ : 7,33 ppm : doublet : $(\text{H}_7'$; benzofurane)

EXEMPLE 40 : 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

20 **STADE A** : chlorure de l'acide 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

En procédant comme dans le stade A de l'exemple 16, mais en remplaçant l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-aminobutyrique par le composé de l'exemple 39, on obtient le produit du stade A.

25 **STADE B** : 4-tert.butyloxycarbonylamino 3-(2-(5-méthoxy benzofuryl)) butanamide

En procédant comme dans l'exemple 17, mais en remplaçant le chlorure de l'acide 3-(2-imidazolyl) 4-amino butanoïque par le composé obtenu au stade A de l'exemple 40, on obtient le produit du titre :

Point de fusion : 175 - 177 °C

30 Caractéristiques spectrales :

- infrarouge : 1665 - 1700 cm^{-1} : ν CO
3400 cm^{-1} : ν NH

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

35

EXEMPLE 41 :

ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

- 40 La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 5 souris (20 ± 2 grammes) de doses croissantes (0,05 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,50 ; 0,75 g/kg). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. Il apparaît que les composés de l'invention sont atoxiques.

45 **EXEMPLE 42 :**

ETUDE DE L'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS GABA_B

- 50 Cette étude a été effectuée selon les techniques classiques d'étude de liaison aux récepteurs. Il apparaît que les composés de l'invention ont une très forte affinité pour les récepteurs GABA_B. Ainsi certains composés de l'invention ont une IC_{50} de 0,05 μM en présence du R(-) [^3H] baclofène. A titre de comparaison le meilleur composé de structure proche de l'art antérieur (J. Med. Chem. 1987, 30, 743-746) avait une IC_{50} dans ce test de 0,61 μM et le baclofène une IC_{50} de 0,33 μM .

55



Publication number: **0 616 807 A1**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **94610012.0**

Date of filing: **11.03.94**

Int. Cl.⁵: **A61K 31/415**, A61K 31/44,
 C07D 401/10, C07D 405/14,
 C07D 403/10, C07D 235/06,
 C07D 487/06, C07D 471/06,
 C07D 405/00, C07D 413/00,
 C07D 401/00, C07D 513/04

Priority: **24.03.93 DK 337/93**
21.09.93 DK 1055/93

Date of publication of application :
28.09.94 Bulletin 94/39

Designated Contracting States :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

Applicant : **NEUROSEARCH A/S**
Smedeland 26B
DK-2600 Glostrup (DK)

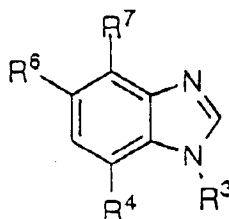
Applicant : **MEIJI SEIKA KAISHA LTD.**
4-16 Kyobashi 2-chome
Chuo-ku Tokyo 104 (JP)

Inventor : **Axelsson, Oskar**
Stora Kvarngatan 5-604
S-211 27 Malmö (SE)
 Inventor : **Teuber, Lene**
Anemonevej 32
DK-3500 Vaerlose (DK)
 Inventor : **Wätjen, Frank**
Afaldet 22
DK-2730 Herlev (DK)

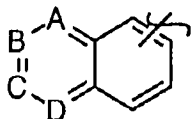
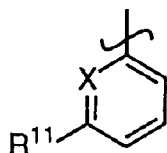
Representative : **Wulff, Peter Samuel**
c/o NeuroSearch A/S,
Smedeland 26B
DK-2600 Glostrup (DK)

Benzimidazole useful in the treatment of central nervous system disorders.

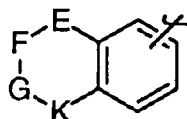
Compounds having the formula :



or a pharmaceutically acceptable salt thereof
 wherein
 R³ is



or



are useful for the treatment of various central nervous system disorders such as epilepsy and other convulsive disorders, anxiety, sleep disorders and memory disorders.

1072
10541

This invention relates to novel benzimidazole compounds, pharmaceutical compositions thereof, a method of treating therewith, and to a method of preparing such benzimidazole compounds. The novel compounds are useful in the treatment of central nervous system diseases and disorders, and for example in the treatment of convulsions, anxiety, sleep disorders, and memory disorders.

5

Background of the invention

It is a well known fact, that specific sites in the central nervous system (the CNS) of a living animal body, including a human, exhibit highly specific binding for benzodiazepines such as for example diazepam. These binding sites are named benzodiazepine receptors. Lately, several subtypes of such benzodiazepine receptors have been isolated and described by techniques of modern molecular biology.

Numerous compounds belonging to different series of compounds having affinity for the benzodiazepine receptors have been synthesized during the last three decades. However, although the benzodiazepine receptor sites still are considered as very attractive biological sites for interfering with the CNS to treat various disorders and diseases, then nearly all previously synthesized compounds acting at these receptor sites have failed during clinical development because of unacceptable side effects.

Therefore, there is still a large need to identify novel compounds interacting with the benzodiazepine receptors.

Object of the invention

It is an object of the present invention to provide novel benzimidazole compounds and pharmaceutically-acceptable acid addition salts thereof, which are useful for the treatment of central nervous system disorders, diseases or ailments, and especially for the treatment of convulsions, anxiety, sleep disorders, and memory disorders.

Another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions comprising the novel benzimidazole compounds being useful for above purposes.

Still another object of the present invention is to provide a novel method of treating with the novel benzimidazole compounds.

Additional objects will be obvious from the following description, and others will be obvious to one skilled in the art.

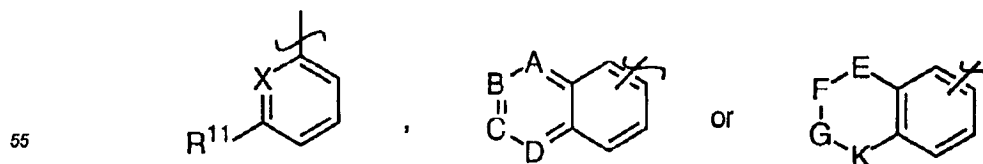
Summary of the invention

The invention then, *inter alia*, comprises the following, alone or in combination:
A compound having the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof
wherein
R³ is

50



wherein

1055

X is N; or C-R' wherein R' is hydrogen or together with R⁴ forms a -(NR¹¹¹)_m-C(=O)-, -(NR¹¹¹)_m-CHOH-, or a -N=C- bridge wherein R¹¹¹ is hydrogen or alkyl and m is 0 or 1;

one of A, B, C, and D is N and the others are CH;

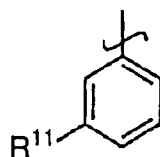
one of E, F, G, and K is N-R'' wherein R'' is hydrogen or alkyl and the others of E, F, G, and K are CH₂;

5 R⁶ and R⁷ are independently hydrogen; halogen; amino; nitro; cyano; acylamino; trifluoromethyl; alkyl; alkoxy; COO-alkyl; acyl; CH=NOH, CH=NO-alkyl; CH=N-NH-(C=O)-NH₂; phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, nitro, halogen, or CF₃; or aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃; or R⁶ and R⁷ together forms a (CH₂)_a-(Z)_b-(C=Y)_c-(Z')_d-(CH₂)_e bridge wherein each of Z and Z' independently are O, S, or NR''' wherein R''' is hydrogen or alkyl, Y is O or H₂, a and e are each independently 0, 1, 2, or 3 and b, c, and d are each independently 0 or 1 provided that the sum of a, b, c, d, and e is not larger than 6; or R⁶ and R⁷ together forms a -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-N=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, or =N-S-N= bridge;

10 R⁴ is hydrogen; amino; nitro; cyano; halogen; acylamino; phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, amino, halogen, or CF₃; aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃; or R⁴ together with R' forms a -(NR¹¹¹)_m-C(=O)-, -(NR¹¹¹)_m-CHOH-, or a -N=C- bridge wherein R¹¹¹ is hydrogen or alkyl, and m is 1;

15 R¹¹ is phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, halogen, or CF₃; benzimidazolyl which may be substituted one or more times with alkyl, halogen, or CF₃; or aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃, amino, nitro, cyano, acylamino, trifluoromethyl; alkoxy; or acyl; provided that at least one of R⁶ and R⁷ is other than hydrogen, and
20 a compound as above wherein R⁴ is hydrogen and R³ is

25



wherein R¹¹ is pyridyl, and

30 a compound as above, which is

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-methylaldoximo-benzimidazole,

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-*i*-propyl-benzimidazole,

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-(2-furanyl)-benzimidazole,

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-6-iodo-benzimidazole,

35 1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-methyl-benzimidazole,

1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-*t*-butyl-benzimidazole,

1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-phenyl-benzimidazole,

1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-*i*-propyl-benzimidazole,

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-iodo-benzimidazole,

40 1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-*t*-butyl-benzimidazole,

1-[3-(1-benzimidazolyl)-phenyl]-5-*i*-propyl-benzimidazole,

1-[3-(1-(2-methylimidazolyl))-phenyl]-5-phenyl-benzimidazole,

1-[3-(1-benzimidazolyl)-phenyl]-5-trifluoromethyl-benzimidazole,

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-(3-furanyl)-benzimidazole, or

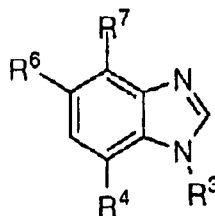
45 4-trifluoromethyl-6,7-dihydro-6-methyl-7-oxo-benzimidazo-[3,4-*ab*][1,4]benzodiazepine,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound as any above, or a pharmaceutically-acceptable addition salt thereof, together with at least one pharmaceutically-acceptable carrier or diluent., and

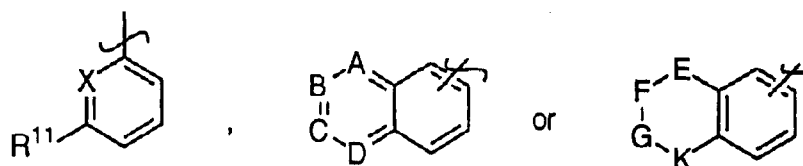
50 the use of a compound having the formula:

55

1074
1056

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof
wherein

R³ is



20 wherein

X is N; or C-R' wherein R' is hydrogen or together with R⁴ forms a $-(NR^{11})_m-C(=O)-$, $-(NR^{11})_m-CHOH-$, or a $-N=C-$ bridge wherein R¹¹ is hydrogen or alkyl and m is 0 or 1;

one of A, B, C, and D is N and the others are CH;

25 one of E, F, G, and K is N-R'' wherein R'' is hydrogen or alkyl and the others of E, F, G, and K are CH₂;

R⁶ and R⁷ are independently hydrogen; halogen; amino; nitro; cyano; acylamino; trifluoromethyl; alkyl; alkoxy; COO-alkyl; acyl; CH=NOH, CH=NO-alkyl; CH=N-NH-(C=O)-NH₂; phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, nitro, halogen, or CF₃; or aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃; or R⁶ and R⁷ together forms a $(CH_2)_a-(Z)_b-(C=Y)_c-(Z')_d$ $(CH_2)_e$ bridge wherein each of Z and Z' independently are O, S, or NR''' wherein R''' is hydrogen or alkyl, Y is O or H₂, a and e are each independently 0, 1, 2, or 3 and b, c, and d are each independently 0 or 1 provided that the sum of a, b, c, d, and e is not larger than 6; or R⁶ and R⁷ together forms a $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, or $=N-S-N=$ bridge;

35 R⁴ is hydrogen; amino; nitro; cyano; halogen; acylamino; phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, amino, halogen, or CF₃; aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃; or R⁴ together with R' forms a $-(NR^{11})_m-C(=O)-$, $-(NR^{11})_m-CHOH-$, or a $-N=C-$ bridge wherein R¹¹ is hydrogen or alkyl, and m is 1;

40 R¹¹ is halogen; amino; nitro; cyano; COO-alkyl; acylamino; CF₃; alkyl; alkoxy; morpholinyl; phenyl which may be substituted one or more times with alkyl, halogen, or CF₃; benzimidazolyl which may be substituted one or more times with alkyl, halogen, or CF₃; or aryl which may be substituted one or more times with alkyl, phenyl, halogen, or CF₃, amino, nitro, cyano, acylamino, trifluoromethyl; alkoxy; or acyl, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease of a living animal body, including a human, which is responsive to modulation of the benzodiazepine receptor of the central nervous system of such a living animal body, including a human, and

45 the use of a compound as second above for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease of a living animal body, including a human, which is responsive to modulation of the benzodiazepine receptor of the central nervous system of such a living animal body, including a human, and the use of a compound as any above for the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety, sleep disorders, memory disorders, epilepsy or any other convulsive disorder of a living animal body, including a human, and

50 the use as any above, wherein the compound employed is

1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-methylalldoximo-benzimidazole,
1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-*i*-propyl-benzimidazole,
1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-5-(2-furanyl)-benzimidazole,
55 1-[3-(3-pyridyl)-phenyl]-6-iodo-benzimidazole,
1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-methyl-benzimidazole,
1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-*t*-butyl-benzimidazole,
1-[3-(1-imidazolyl)-phenyl]-5-phenyl-benzimidazole,

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 3037
 Folios 006

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). Modificadas: 1 a 43 (folios: 1037 a 1055).
- 1.3. Rta. del Solicitante: Folios: 973 a 979. Folios: 1031 a 1034, 1056 a 1065.
- 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 GABA_A 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 GABA_A, 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 GABA_A 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.

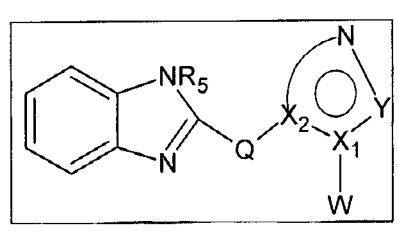
Aunque las benzodiazepinas han gozado de largo uso farmacéutico como ansiolíticos, se sabe que estos compuestos exhiben varios efectos secundarios indeseables. Estos pueden incluir deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol, y una tendencia a la tolerancia y dependencia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

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 29, 32 (folios: 1037 a 1048, 1051 a 1054): Un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Reivindicación 30 (folio: 1048): 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 31, 33 a 43 (folios: 1048 a 1051, 1054 y 1055): Un proceso para preparar un compuesto de fórmula de la reivindicación 5.



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 GABA_A.

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 modificado, nuevamente las reivindicaciones modificadas muestran un número elevado de compuestos por lo cual los compuestos reclamados no son concisos. En la reivindicación 1 (ver folios: 1037 a 1039), el anillo del lado derecho del benzimidazol con las variables N, Y, X₁ y X₂ no es claro puesto que el anillo puede tener de 5 a 7 miembros y se trata de un heteroaril o un heterocicloalquilo que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no es claro cómo están colocados estos heteroátomos en el anillo, ni dice cómo están unidos, ni de qué naturaleza es el anillo, ni hasta cuántos heteroátomos pueden estar en el anillo, es decir, cuántos nitrógenos, cuántos azufres y cuántos oxígenos, y si hay nitrógeno, cómo están Y, X₁ y X₂.

La reivindicación 4 (folio: 1042) no define R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ ni W. Lo mismo sucede en la reivindicación 22 (folio: 1046).

En la reivindicación 6, en los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ no se comprende el término: "heterocicloalquilo", así como en las reivindicaciones 12 y 18 para R₂ y R₃, respectivamente.

5. 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.

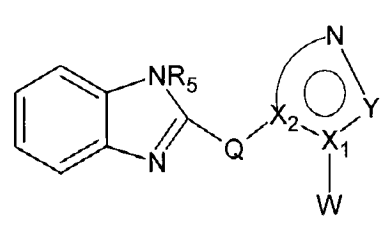
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00/59905	Aryl and heteroaril fused aminoalkyl-imidazole derivatives: selective modulators of GABA _A receptors	12 de octubre de 2000
D2	US 4563455	Antiulcer fused imidazole compounds	7 de enero de 1986
D3	EP 0463969	Nouveaux composés de l'acide 4-amino butyrique leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent	8 de febrero de 1995
D4	EP 0616807	Benzimidazole useful in the treatment of central nervous system disorders	28 de septiembre de 1994

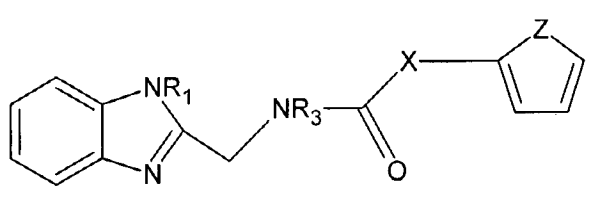
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

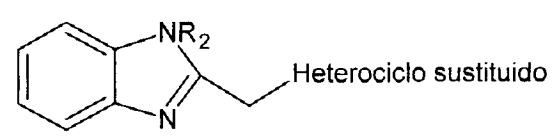
La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: compuestos de bencimidazol que son ligandos para receptores GABAa:



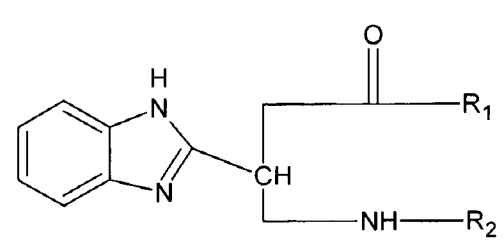
La anterioridad WO 00/59905 (folios: 1014 a 1020) menciona compuestos derivados de aminoalquil-imidazol fusionados con arilo y heteroarilo que son moduladores selectivos de receptores GABAa.



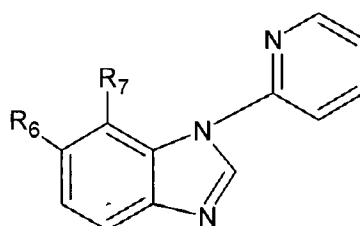
El documento US 4563455 (folios: 1021 a 1023) menciona compuestos derivados de imidazol de fórmula:



La anterioridad EP 0463969 (folios: 1067 a 1070) menciona compuestos que tienen afinidad por receptores GABA, son derivados de benzimidazol y guardan bastante similitud con la estructura de los compuestos de la presente solicitud, tienen el mismo grupo farmacofórico:



El documento EP 0616807 (folios: 1071 a 1074) se relaciona con compuestos derivados de benzimidazol y que tienen actividad para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo: ansiedad, convulsiones, desórdenes del sueño, desórdenes de la memoria. Su estructura química es muy semejante a la de los compuestos de la presente solicitud, aunque tienen el anillo que sustituye al benzimidazol en uno de sus nitrógenos, de todas maneras conserva el mismo grupo farmacofórico y la misma actividad farmacológica:



Como ya se había anotado, estos documentos encontrados muestran una estructura química muy semejante a la estructura de los compuestos de la presente solicitud; el documento WO 00/59905 revela que este tipo de compuestos derivados de benzimidazol se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades mediadas por el GABA_A. El documento US 4563455 da información sobre la presencia de un grupo heterociclo sustituido unido al benzimidazol a través de un grupo alquilo. Y los documentos EP 0463969 y EP 0616807 dan información sobre el grupo farmacofórico que es responsable de la actividad propia de los compuestos afines por el receptor GABA_A.

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 benzimidazol reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 43 (folios: 1037 a 1055) 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, D2, D3 y D4 divulgaban previamente compuestos derivados de benzimidazol (folios: 1014 a 1023, 1067 a 1074), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud es decir, compuestos derivados de benzimidazol; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio utilizar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

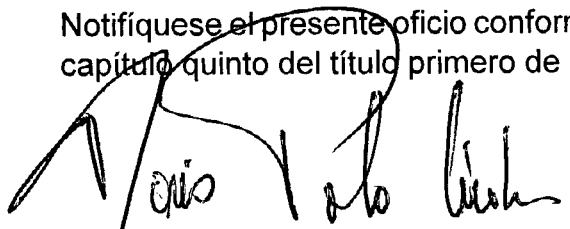
7. Conclusión:

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 43	Nivel Inventivo
D2	US 4563455	1 a 43	Nivel Inventivo
D3	EP 0463969	1 a 43	Nivel Inventivo
D4	EP 0616807	1 a 43	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.



DORIS ELENA POLO CÓRDOBA

Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 12 MAR 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 547

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005

