

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIS
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00019-0000

Fecha: 2009-07-23 16:51:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

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

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
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. 3037 notificado por fijación en lista del 12 de marzo de 2009. Mediante memorial radicado el 8 de junio de 2009 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 3037 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. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

Su Despacho concluye que el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de claridad o concisión de acuerdo con el artículo 30 y enuncia lo siguiente:

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

- "La reivindicación 4 no define R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ ni W. Lo mismo sucede en la reivindicación 22".
- "En la reivindicación 6, en los sustituyentes R, 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".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 32 reivindicaciones. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado la redacción del capítulo reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- Particularmente, la reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente limitando significativamente las definiciones de los sustituyentes R₁-R₇ y W con base en las definiciones encontradas en el capítulo descriptivo (Ver ejemplos 1-48 y tablas 1-8).
- El término "heterocicloalquilo" ha sido eliminado del pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 4 y 22 objetadas han sido eliminadas.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio se contribuye a mejorar la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente y por tanto las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

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

1085
1062

4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de de la presente solicitud de patente se ve afectado por los documentos WO 00/59905 (D1), US 4563455 (D2), EP 0463969(D3) y EP 0616807 (D4).

Su despacho enuncia:

- "Se considera que las sustituciones de los compuestos de bencimidazol reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia".
- "Las reivindicaciones 1 a 43 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".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna **indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)**". (Negrita fuera del texto).

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención y que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

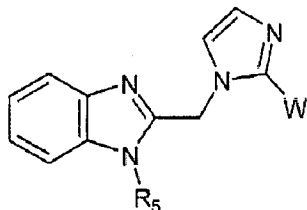
Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que no presenten los efectos secundarios indeseables de compuestos ansiolíticos como las benzodiazepinas, tales como deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol y una tendencia a la tolerancia y dependencia del fármaco.

Este problema fue precisamente el que solucionó la presente invención, toda vez que los compuestos reivindicados no presentan los efectos secundarios indeseables usuales de los compuestos ansiolíticos y consisten en derivados de benzimidazol que se adhieren con alta selectividad y/o alta afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA y en consecuencia actúan como agonistas, antagonistas o agonistas inversos de dichos receptores y como tales, son útiles para el tratamiento de varios desordenes del CNS.

En particular, los compuestos reivindicados en el nuevo pliego reivindicatorio comparten la estructura principal imidazol-1-il-metil-1H-benzimidazol:



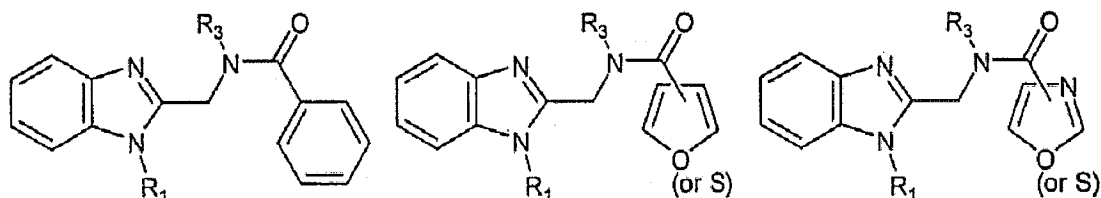
Con base en lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente

1087
1069

solicitud son inventivas frente a las referencias citadas.
Veamos:

4.1 Documento D1.

El documento D1 se refiere a los siguientes compuestos:

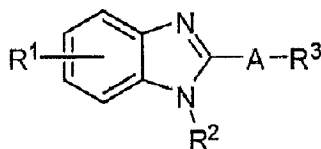


A diferencia de los compuestos revelados en la presente solicitud en donde un imidazol se encuentra unido al metileno en la posición 2 del benzimidazol, los compuestos revelados en D1 contienen grupos benzamidas o furancarboxamidas unidos al metileno. Por tanto, dicho documento no enseña ni sugiere compuestos que contengan el grupo imidazol-1-il-metil, tal como lo hace la presente solicitud.

A este respecto, es importante resaltar que para una persona versada en la materia es claro que las metilbenzamidas o las metilfurancarboxamidas son grupos significativamente diferentes del metil-1H-imidazol tanto en su estructura como biológicamente. De tal manera que, una persona versada no tomaría como punto de partida los compuestos revelados en D1 y mucho menos podría prever que al sustituir los grupos metilbenzamida o metilfurancarboxamida por el grupo metil-1H-imidazol se obtendrían compuestos con la misma actividad biológica.

4.2 Documento D2.

D2 divulga compuestos donde un grupo benzimidazol es sustituido en la posición 2 con heteroalrilos sencillos (i.e R³) enlazados a un alquileo (i.e A) como se muestra a continuación:



En donde:

A es un alquileo bajo
R³ es un N-heterociclo

Ejemplo: 2-(imidazol-1-il)metil-1-fenil-1H-benzimidazol (Ejemplo1)

1088
1070

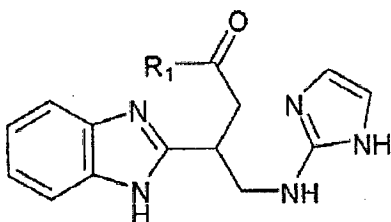
A pesar que dichos grupos R^3 son opcionalmente sustituidos con grupos amino o alquilos tales como metil (Ver ejemplo 6), en dicho documento no se enseña ni sugiere que los grupos R^3 podrían ser sustituidos con grupos arilos o heteroarilos (i.e W), tal como lo hace la presente solicitud.

Adicionalmente, mi representada desea poner de presente que los compuestos revelados en D2 son empleados para el tratamiento de úlceras, y en dicho documento no se menciona que los mismos y/o compuestos similares podrían ser empleados para alterar la función transductora de una señal de los receptores GABA_A.

En efecto, dicho documento no hace parte del estado del arte más cercano porque no resuelve el mismo problema técnico que resuelve la presente invención, ya que tal y como lo señala el **Manual Andino de Patentes**: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante"¹.

4.3 Documento D3.

El documento D3 revela los siguientes compuestos:



De acuerdo con el Señor Examinador los compuestos revelados en D3 son muy similares a los de la presente invención. Sin embargo, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador por cuanto las únicas características (grupos funcionales) comunes entre D3 y la presente solicitud son el anillo imidazol y el anillo benzimidazol.

Adicionalmente, es importante resaltar que el anillo benzimidazol de D3 no se encuentra sustituido, mientras que el de la presente invención se encuentra sustituido en el N con R5.

Asimismo, dicho documento no sugiere o enseña que un grupo imidazol se podría enlazar el metileno y/o sustituir dicho grupo

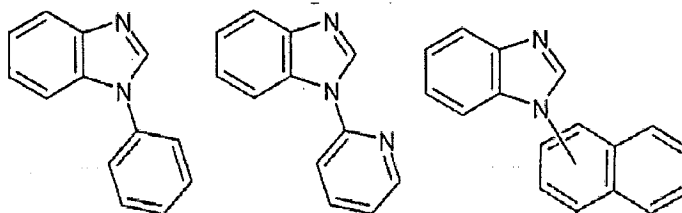
¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 77.

1099
1071

con un grupo arilo o heteroarilo (i.e.W) tal como lo hace la presente solicitud de patente.

4.4 Documento D4.

El documento D4 divulga los siguientes compuestos:



La única similitud entre los compuestos acá reivindicados y los revelados en D4 es el anillo benzimidazol. Sin embargo, no existe otra similitud entre las estructuras de los compuestos de la presente invención y los revelados en dicho documento. Por tanto, es difícil imaginar obtener a partir de dicho documento D1 los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

4.5 Combinación de documentos.

Incluso si la persona versada en el tema fuera capaz de derivar la presente invención en los términos indicados en las actuales reivindicaciones, no existe fundamento alguno que permita concluir que esta persona estaría llamada a combinar de una manera particular las enseñanzas de los documentos D1 o D2 y D3 o D4 obteniendo las composiciones reivindicadas en la presente solicitud, dado que al combinar las enseñanzas de los mismos no se obtendrían los compuestos imidazol-1il-metil-1H-bezimidazol arilo o heteroarilo sustituidos tal como acá son reivindicados.

4.6 Conclusión.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho por sí solas o combinadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la composición acá reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos

1090
1072

más cercanos del estado del arte, que en el presente caso son D1, D2, D3 y D4.

Finalmente, mi representada desea poner de presente que no considera necesario presentar pruebas del efecto técnico inesperado o de las ventajas de los compuestos reivindicados por cuanto la invención, tal como se encuentra reivindicada, no es obvia *prima facie* (de principio) frente a las referencias citadas. En todo caso, nuevamente nos referimos al ejemplo 54, el cual muestra que los compuestos en las tablas 6 a 8 tienen una actividad que es menor a 4µM.

Adicionalmente, se anexa al presente memorial los valores Ki para cada compuesto listado en las tablas (presentados anteriormente en respuesta a la anterior Acción Oficial), los cuales demuestran que los compuestos acá reivindicados son biológicamente activos con valores Ki bajos y por tanto que los mismos si presentan un efecto técnico ventajoso.

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.

5. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por 17 reivindicaciones adicionales a la décimo quinta reivindicación por valor de \$425.000
- Valores Ki para cada compuesto listado en las tablas 1-8.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

05 COLO-12889-801-002-9
MGM\MGM\ID-154432\WPC12889
No. M-2009-154432\MGM

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: NEUROGEN CORPORATION y PFIZER, INC. Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 35 North East Industrial, 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 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</u> TP <u>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 32 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>09-49.302</u> Fecha: <u>7 de julio de 2009</u> <u>09-49.108</u> <u>7 de julio de 2009</u>	



1092
1074

7

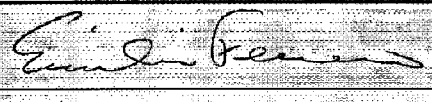
Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por 17 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$425.000.oo.
- ☐ 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:



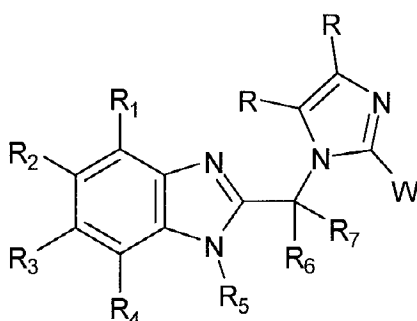
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

MGM



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



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

R₁ y R₄ son independientemente hidrogeno,

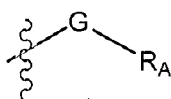
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de

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

10 ii) (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo-, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo-, -C(=N-O-C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆)alquilo, -C(=N-OH)(C₁-C₆)alquilo, -C(O)OH, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, piperidinil(C₁-C₄)alquil, 15 piperazinil(C₁-C₄)alquil, morfolinil(C₁-C₄)alquil, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquiltio, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, fenil, imidazolil, pirrolil, piridil, tiazolil, pirazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil, oxazolil y tienil, cada uno de los cuales se 20 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)alqueno, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, fenil, fenil(C₁-C₄)alquilo, 25 (C₁-C₆)alcanoilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

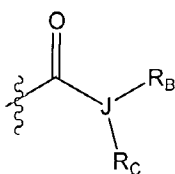
iii) un grupo de la fórmula:



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

30 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 35 opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀,

iv) un grupo de la fórmula



en donde J es N, y

(1)

R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, fenilo, fenil(C₁-C₄)alquil, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo,

5 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;

10 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 de oxo, o N-R_D en donde R_D es hidrógeno ó (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-C₆)alcoxi, y (C₁-C₆)alquilo, y/o

b) uno o más sustituyentes R₂₀;

20 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;

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

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno;

30 R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo y halo(C₁-C₆)alcoxi;

35 W representa fenil, piridil, tiazolil, pirazolil, pirimidinil, furanil, o tienil, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo (C₁-C₆)alcoxi, -CO₂H, -C(=O)O(C₁-C₆)alquilo y -C(O)(C₁-C₆)alquilo.

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

45 R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi;

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

12

1005
1077

di(C₁-C₆)alquiloamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y nomo- y di (C₁-C₆)alquiloamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo; y

- 5 W representa fenil, tiazol, piridil, pirazolil o pirimidinil en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo y halo (C₁-C₆)alcoxi.

10

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

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C₁-C₂)alquilo,

- 15 R₃ se selecciona de hidrogeno, halogeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo; y

- 20 W representa fenil, tiazol, piridil, pirazolil o pirimidinil en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo y halo (C₁-C₆)alcoxi.

25

4. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R₃ se selecciona de hidrogeno, halogeno, trifluorometil, C₁-C₂ alquilo, y ciano; y

W es fenil, piridil o tiazol, en donde cada grupo se sustituye

- 30 opcionalmente con uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxil, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂ alcoxi.

5. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde W es 2-tiazolil, 2-pirimidinil, 3-fluorofenil, o 6-fluoro-2-piridinil.

35

6. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R es hidrogeno.

40

7. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R₅ es etil o n-propil.

8. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R₂ es seleccionado de:

45

i) hidrogeno, halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,

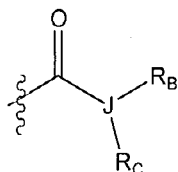
ii) C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilinil, y (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

50

13

1096
1078

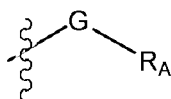
9. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un grupo de la fórmula



en donde J es N, y

- 5 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_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
10 puede contener
b) uno o más de oxo, O, S, y N- R_D en donde R_D es hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo;
c) uno o más sustituyentes R_{20} .

- 15 10. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es un grupo de la fórmula
 R_2 es un grupo de la fórmula:



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

- 20 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
25 opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

11. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_A se selecciona de fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y
30 oxazolilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

12. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

- 35 R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y (C_1-C_2) alquilo;
 R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo- (C_1-C_6) alquilo, halo- (C_1-C_6) alcoxi, mono o
40 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_3 representa (C_1-C_6) alquilo;
W representa fenilo, tiazolo, piridilo, pirazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales se sustituye
45 opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados de halógeno,

14

1097
1079

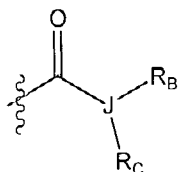
hidroxi, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi.

13. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde R₂ 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 o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxi, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂ alquilo, y C₁-C₂ alcoxi.

14. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ se selecciona de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,
ii) C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo y (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

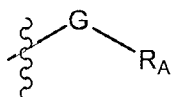
15. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es un grupo de la fórmula



en donde J es N, y

- R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₃-C₈)cicloalquilo y (C₃-C₈)cicloalquilo (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 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.

16. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, 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.

15-

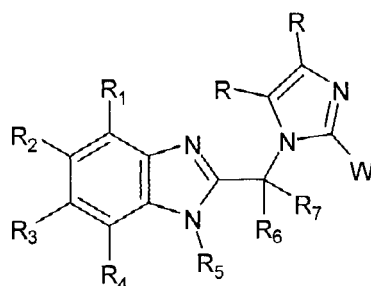
1038
1080

17. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde W representa un fenil, opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, -CO₂H, -C(=O)O(C₁-C₆)alquilo, y -C(O)(C₁-C₆)alquilo.

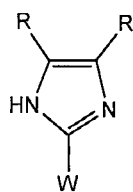
18. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde W representa tiazolilo, pirazolilo, furanilo, or tienilo, en donde cada grupo es opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, -CO₂H, -C(=O)O(C₁-C₆)alquilo, y -C(O)(C₁-C₆)alquilo.

19. 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.

20. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula:

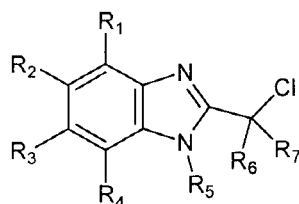


Que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula B



Formula B

con un compuesto de fórmula:



en la presencia de una base y un solvente;
en donde:

R₁ y R₄ son independientemente hidrogeno,

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de

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

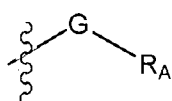
ii) (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo-, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo-, -C(=N-O-C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆)alquilo, -C(=N-OH)(C₁-C₆)alquilo, -C(O)OH, (C₁-C₆)alcanoilo,

16

(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, imidazolil, pirrolil, piridil,
5 tiazolil, pirazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil,
oxadiazolil, oxazolil y tienil, cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀,

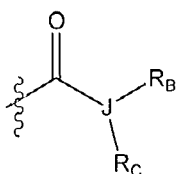
en donde R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente en cada
ocurrencia del grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo, (C₂-
10 C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-
C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, fenil, fenil(C₁-C₄)alquilo,
(C₁-C₆)alcanoilo, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-
C₆)alquilo;

iii) un grupo de la fórmula:



15 en donde G es un enlace, (C₁-C₆)alquilo ó -C(=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
20 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



25 en donde J es N, y
R_B y R_C se seleccionan independientemente del grupo que consiste de
hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-
C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, fenilo,
fenil(C₁-C₄)alquil, y mono y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-
30 C₆)alquilo,
cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 o 2
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
hidroxi, ciano, amino, nitro, (C₁-C₆)alcoxi, y (C₁-C₆)alquilo;
R_B y R_C y el átomo al cual ellos están adheridos forman un anillo
35 monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede
contener:

a) uno o más de oxo, o N-R_D en donde R_D es hidrógeno ó (C₁-
C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes seleccionados
40 independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, amino,
nitro, (C₁-C₆)alcoxi, y (C₁-C₆)alquilo, y/o

b) uno o más sustituyentes R₂₀;

R₂₀ se selecciona independientemente en cada ocurrencia del
grupo que consiste de: halógeno; hidroxi; nitro; ciano;
45 amino; (C₁-C₆)alquilo; (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente

27

4100-
1086

- 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;
- 5 mono- y di(C₁-C₆)alquilamino; amino(C₁-C₆)alquilo; y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;
- R₅ representa (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, o (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, y
- R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno;
- 10 R se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, (C₁-C₆)alquil, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo y halo(C₁-C₆)alcoxi;
- W representa fenil, piridil, tiazolil, pirazolil, pirimidinil, furanil, o tienil, en donde cada grupo se sustituye
- 15 opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo (C₁-C₆)alcoxi, -CO₂H, -C(=O)O(C₁-C₆)alquilo y -C(O)(C₁-C₆)alquilo.
- 20
21. 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;
- 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-

18

1101
1083

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-

19

1102
1084

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-

70

AA03
1085

(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;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

21

1104
1086

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la base es un alcóxido de metal álcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

5 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la base es *t*-BuOK.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la base es *t*-BuOK y el solvente es THF.

10

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la base es un hidruro de metal y el solvente es un solvente polar aprótico.

15

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la base es hidruro de sodio y el solvente es DMF.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde se agrega yoduro de sodio.

20

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la reacción se lleva a cabo entre 0 °C y temperatura ambiente.

25

29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la base es un carbonato de metal álcali y el solvente es un solvente polar aprótico.

30

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la base es K_2CO_3 .

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la base es K_2CO_3 y el solvente es DMF.

35

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

MGM\MGM\ID-154433\WPC12889

22

1105
1087

Valores Ki para cada compuesto.

Tabla 1

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

Tabla 2

Compuesto	K _i (nM)
157	1.2
160	2.5
166	1.5
169	1.8
172	1.2
173	1.5
175	1.2

Compuesto	K _i (nM)
178	1.3
180	1.7
181	0.7
182	0.8
184	0.9
185	2.7
187	1.3

Tabla 3

Compuesto	K _i (nM)
189	5.6
190	2.3
191	2.4
192	1.5
193	0.7
194	0.7
195	0.2
196	0.2
197	0.9

Compuesto	K _i (nM)
198	0.6
199	0.7
200	0.7
201	1.0
202	0.5
203	1.0
204	0.4
205	2.2
206	0.9

23

4106
1088

Compuesto	Ki (nM)
207	0.5
208	1.0
209	3.5
210	1.5
211	28.5
212	10.8
213	1.5
214	0.9
215	9.4
216	5.3
217	2.4
218	0.5
219	1.7
220	0.4
221	36.0
222	12.0
223	3.4
224	1.4
225	7.5
226	3.3
227	1.5
228	0.7
229	6.4
230	1.6
231	1.1
233	13.5
234	4.4
235	16.5
236	10.1
237	13.4
238	6.7
239	2.8
240	3.3
241	3.8
242	2.9

Compuesto	Ki (nM)
243	5.6
244	2.9
245	22.2
246	7.4
247	13.1
248	6.6
249	9.5
250	3.8
251	9.6
252	4.4
253	1.6
254	0.9
255	2.3
256	0.9
257	7.4
258	1.0
259	4.5
260	1.5
261	5.7
262	0.8
263	5.6
264	4.3
265	16.6
266	9.6
267	0.6
268	0.1
269	1.8
270	1.3
271	5.4
272	2.0
273	3.8
274	0.8
275	5.4
276	0.9

Tabla 4

Compuesto	Ki (nM)
277	194.1
278	7.1
279	86.5
280	8.4
281	64.5
282	4.5
283	38.9
284	3.1
285	73.8
286	5.4
287	31.2

Compuesto	Ki (nM)
288	2.1
289	11.5
290	0.6
291	20.8
292	0.9
293	26.8
294	1.8
295	20.1
296	2.0
297	70.7
298	7.5

24

1107
1089

Compuesto	Ki (nM)
299	70.8
300	4.6
301	84.7
302	6.4
303	80.0
304	7.7
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

Compuesto	Ki (nM)
332	5.0
333	53.3
334	4.0
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

Tabla 5

Compuesto	Ki (nM)
444	117.9
446	264.0

Compuesto	Ki (nM)
447	124.6
448	167.7

Tabla 6

Compuesto	Ki (nM)
449	4.2
450	16.4
451	281.4
452	22.1
453	1.2
454	6.6

Compuesto	Ki (nM)
455	1.5
456	131.9
457	13.0
458	0.8
459	1.4
460	0.6

25

~~1098~~
1090

Compuesto Ki (nM)

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
506	0.7
507	3.0
508	1.8
509	4.8
510	5.0
511	4.2
512	1.8
513	17.8

Compuesto Ki (nM)

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
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

26

1109
1091

Compuesto Ki (nM)

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
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

Compuesto Ki (nM)

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
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

27

4410
1092

Compuesto Ki (nM)	
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
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

Compuesto Ki (nM)	
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
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

28

~~A144~~
1093

Compuesto Ki (nM)	
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
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

Compuesto Ki (nM)	
833	68.1
834	19.7
835	4.2
836	6.7
837	9.0
838	24.1
839	4.0
840	1.4
841	3.1
842	11.3
843	356.4
844	2.4
845	388.2
846	87.7
847	299.4
848	120.4
849	506.4
850	7.1
851	6.5
852	332.3
853	216.7
854	6.3
855	232.1
856	2.2
857	340.9
858	6.2
859	49.3
860	156.7
861	12.7
862	43.8
863	1.0
864	0.8
865	126.7
866	1.1
867	29.0
868	66.1
869	15.7
870	86.3
871	4.5
872	42.8
873	14.3
874	1.9
875	37.6
876	73.6
877	3.9
878	2.3
879	34.7
880	4.7
881	44.9
882	37.0
883	62.9
884	3.8
885	2.2

29

7112
1094

Compuesto Ki (nM)	
886	2.3
887	1.5
888	19.6
889	2.5
890	3.8
891	3.3
892	50.0
893	3.3
894	3.0
895	42.6
896	2.1
897	47.9
898	31.5
899	1.5

Compuesto Ki (nM)	
900	110.2
901	198.3
902	46.4
903	1.3
904	30.5
905	59.3
906	2.1
907	1.2
908	12.8
909	8.5
910	13.9
911	1.1
912	8.1
913	1.2

Tabla 7

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

Compuesto Ki (nM)	
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
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

30

1113
1095

Compuesto	Ki (nM)
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

Compuesto	Ki (nM)
1009	0.4
1010	20.2
1011	5.6
1012	4.1
1013	6.0
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
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

Tabla 8

Compuesto	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

Compuesto	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

3)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 49,302
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00019-0000

Fecha: 2009-07-23 16:51:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			49280	07/07/2009	60,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	5,000.00

SDR: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

Ado 12889-801-002-9

1144
1096

32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 01109589

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4184, 233/54

Concepto Técnico No. 210

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 definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 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). Modificadas: 1 a 32 (folios: 1093 a 1104).

1.3. Rta del Solicitante: Folios: 973 a 979. Folios: 1031 a 1034, 1056 a 1065, 1083 a 1090.

1.4. Prioridad: Folios: 4 a 293, (21/12/00, US 60/257492).

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto de la presente solicitud, corresponde a la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención:

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

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de benzimidazol y piridilimidazol. 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 18, 21 (folios: 1093 a 1098, 1100 a 1103): Un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Reivindicación 19 (folio: 1098): 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.

Reivindicación 20, 22 a 32 (folios: 1098 a 1100, 1104): Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I.

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 es 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. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción de la presente solicitud cumple con el requisito de claridad o comprensión.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, folios: 1093 a 1104, las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

5. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas, la (s) reivindicación (es) 1 a 32 (folios: 1093 a 1104), que se refiere(n) a compuestos derivados de bencimidazol de fórmula

I, conforman un único concepto inventivo.

6. Es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 32 que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, se considera(n) invención(es) porque no se encuentran dentro de lo mencionado en el artículo 15.

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

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 32 que se refiere(n) a compuestos de bencimidazol de fórmula I, es (son) patentable(s) porque no se relacionan con un método de tratamiento.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

De acuerdo con las modificaciones, la(s) reivindicación (es) 1 a 32 se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

9. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

10. 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 y no se encontraron anterioridades que afecten la Patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

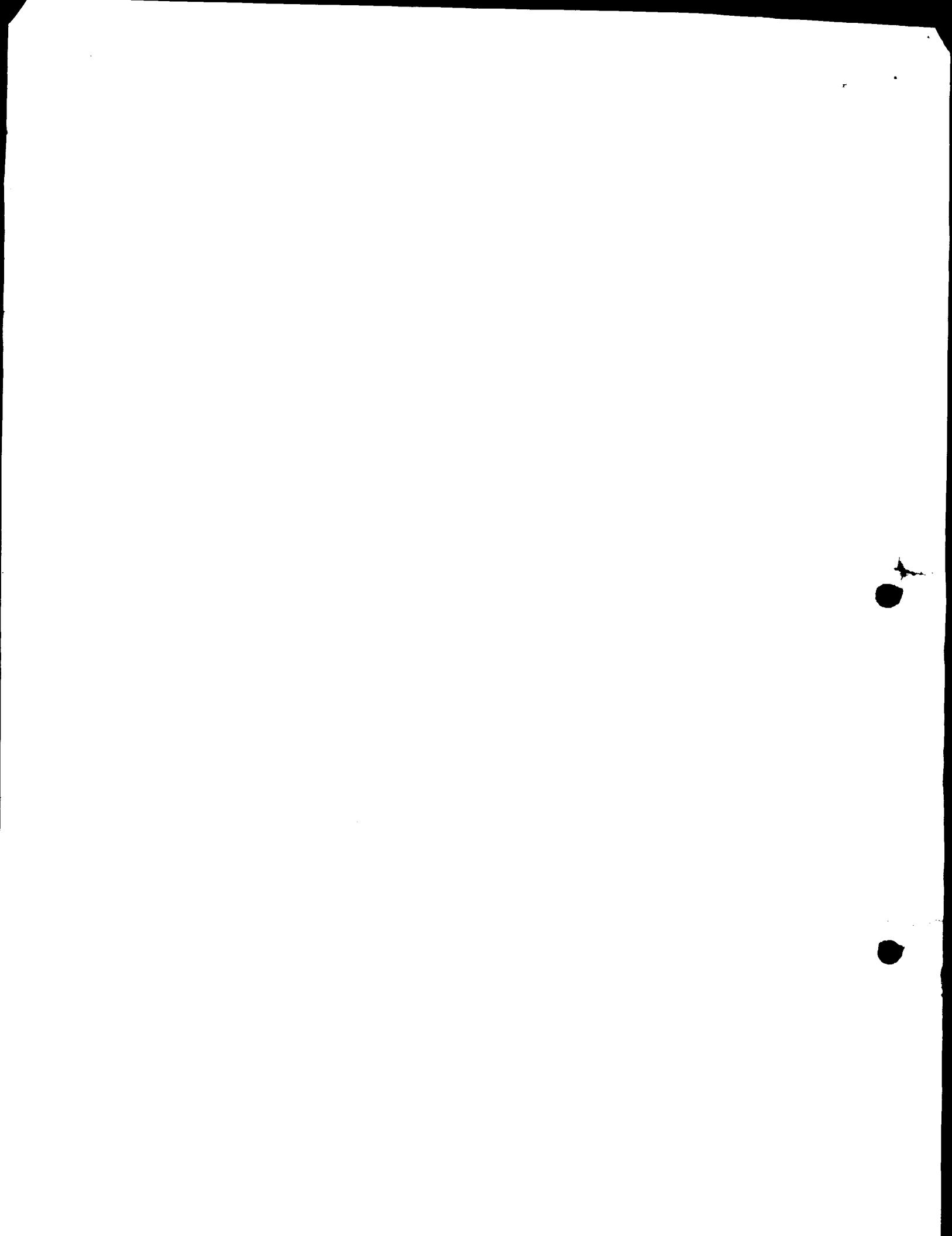
11. Respuesta a los argumentos del solicitante

El señor solicitante hizo algunas restricciones en el capítulo reivindicatorio, lo cual hace que el compuesto de fórmula I reclamado no se vea afectado por las anterioridades adjuntadas en los exámenes realizados. Por lo cual el señor solicitante hace algunas precisiones sobre dichos documentos:

"El documento D1... contienen grupos benzamidas o furancarboxamidas unidos al metileno. Por tanto, dicho documento no enseña ni sugiere compuestos que contengan el grupo imidazol-1-il-metil, tal como lo hace la presente solicitud..." (Folio: 1087).

"D2 divulga compuestos donde un grupo benzimidazol es sustituido en la posición 2 con heteroarilos sencillos... enlazados a un alquileo... A pesar que dichos grupos R³ son opcionalmente sustituidos con grupos amino o alquilo tales como metil..., en dicho documento no se enseña ni sugiere que los grupos R³ podrían ser sustituidos con grupos arilos o heteroarilos..." (Folios: 1087 y 1088).

"... las únicas características... comunes entre D3 y la presente solicitud son el anillo imidazol y el anillo benzimidazol... el anillo benzimidazol de D3 no se encuentra



sustituido, mientras que el de la presente invención se encuentra sustituido en el N con R⁵... dicho documento no sugiere o enseña que un grupo imidazol se podría enlazar el metileno y/o sustituir dicho grupo con un grupo arilo o heteroarilo... como lo hace la presente solicitud de patente" (Folios: 1088 y 1089).

"... La única diferencia entre los compuestos acá reivindicados y los revelados en D4 es el anillo benzimidazol. Sin embargo, no existe otra similitud entre las estructuras de los compuestos de la presente invención y los revelados en dicho documento..." (Folio: 1089).

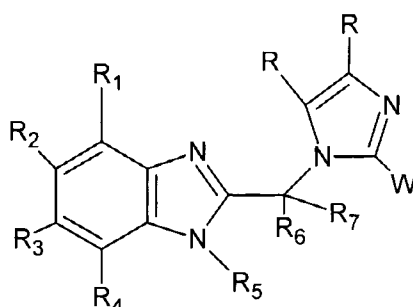
Los argumentos del señor solicitante corroboran que los documentos citados en los exámenes anteriores por parte de esta Oficina no afectan la patentabilidad del último capítulo reivindicatorio modificado, especialmente por la restricción realizada al anillo unido al metileno que está sustituyendo al bencimidazol.

12. Análisis de Patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

12.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 0119589, se refiere a:

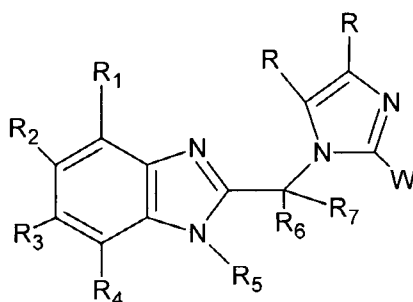
Compuestos de bencimidazol de fórmula I:



De acuerdo con el numeral 10, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

12.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

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



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, no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que los compuestos de bencimidazol de fórmula I reivindicadas(os) no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

1420
1101

Asimismo, no se encontró dentro del estado de la técnica documento alguno que afecte el nivel inventivo y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

12.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

13. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 32 (Folios: 1093 a 1104).

Bogotá, D.C., 13 de enero de 2010

CONCEPTO TECNICO No. 210	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202005
--------------------------	---



INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,108
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-109589- -00019-0000

Fecha: 2009-07-23 16:51:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			49105	07/07/2009	76,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL AÑOS 9 a 12 CUATRENIO

420,000.00

TOTAL : \$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

No 12889- 801.002-9

33

1103



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 05671

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO - 29118

Rad. N° 01-109589

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 01109589 00000000 del día 21 de diciembre del 2001, se solicitó conceder patente para la invención denominada "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN", contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 539 del 30 de abril del 2004, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 1067 a 1080 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el número 01-109589-00019-0000 del 23 de julio del 2009, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 1093 a 1104 con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, dando cumplimiento de esta manera a las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El nuevo capítulo reivindicatorio se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "*...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

5671

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 05671

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28118

Rad. N° 01-109589

reivindicaciones 1 a 32 de los folios 1093 a 1104 del expediente administrativo, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio de patente solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN "

Clasificación IPC: A 61 K 31/4184, 233/54.

Reivindicación(es): 1 a 32 **Folio(s):** 1093 a 1104.

Titular(es): NEUROGEN CORPORATION y PFIZER, INC.

Domicilio(s): Brandford, Connecticut y New York, New York, Estados Unidos de América.

Inventor(es): Guiying Li, John M. Peterson, Pamela Albaugh, Kevin Currie, Guolin Cai, Linda M. Gustavson, Lee Kyungae, Alan Hutchison, Vinod Singh, George Maynard, Jun Yuan, Linghong Xie, Manuka Ghosh, Nian Liu, George Luke, Martin Patrick Allen, Spiros Liras y Scott Mitchell.

Prioridad N°: 60/257.492 **Fecha:** 21 de diciembre del 2000 **País:** US.

Vigente desde: 21 de diciembre del 2001 **Hasta:** 21 de diciembre del 2021

1105

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 05671**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO **Nº 23118**

Rad. Nº 01-109589

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

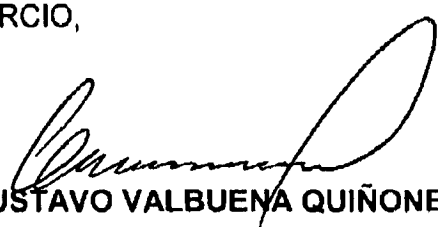
ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de Neurogen Corporation y Pfizer, Inc., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **29** ENE. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 Nº 72 – 35.
Bogotá D.C.

202021

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Neurogen Corporation

Branford, Connecticut, Estados Unidos de America

Sfizer, Inc.

New York, New York, Estados Unidos de America

A la Creación denominada:

"Derivados de benzimidazol y piridilimidazol y composiciones farmaceuticas que los comprenden"

Inventor(es):

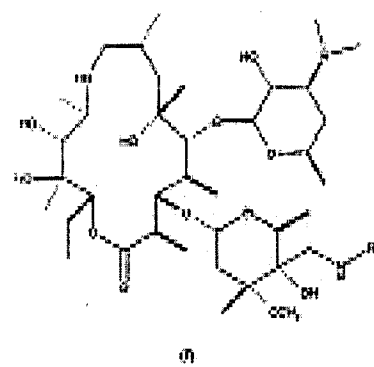
Guirying Li, John M. Peterson, Pamela Albaugh, Kevin Currie, Guolin Cai, Linda M. Gustavson, Lee Kyungae, Alan Hutchison, Vinod Singh, George Maynard, Jun Yuan, Linghong Xie, Manuka Ghosh, Nian Liu, George Luke, Martin Patrick Allen, Spiros Liras, Scott Mitchell

Certificado No. 29118

*Clasificación Internacional: A61K 31/4184
de Patentes A61K 233/54*

*32 Reivindicaciones
Vigente Desde: 21/12/2001
Hasta: 21/12/2021*

Prioridad No. US 60/257.492 21/12/2000



Que la solicitud de Patente de Invención No 1109589 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 5671 de 29/01/2010, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

