

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-045667-00005-00007

Fecha: 2008-01-17 16:54:49 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL  
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 109

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO".-Clase C07D 233/90.-Expediente número 03-045.667.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Octubre de 2007.
2. De acuerdo con el Concepto Técnico número **1837**, el señor Examinador ha objetado la presente solicitud debido a una supuesta falta de claridad, unidad de invención y reivindicaciones relativas a un uso.
3. **UNIDAD DE INVENCION**

Antes de entrar a discutir los argumentos técnicos y las modificaciones que permiten superar las objeciones de claridad y reivindicaciones relativas a un uso anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que con el fin de superar la objeción de unidad de invención, se presenta una nueva solicitud divisional dirigida a reivindicar en forma particular algunas de las realizaciones que se encuentran bajo el alcance de la presente solicitud. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha **dividido la presente solicitud de patente en dos solicitudes**, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por 9 reivindicaciones que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado a ese Despacho con la presente solicitud número **03-045.667**, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones 24, 26, 27, 28, 37, 38, 39, 42 y 44 que actualmente se encuentran bajo estudio, sobre las cuales se han hecho algunas modificaciones con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud y reivindicaciones de uso hechas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1837**, tal como se expondrá más adelante en este mismo memorial.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **03-045.667** original, se encuentra ahora dirigido a proteger derivados de

feniletenil o feniletinil antagonistas del receptor de glutamato de acuerdo con la invención, en donde la sub-estructura B se restringe únicamente a **B1**.

- (2) Una solicitud fraccionada No. **03-045.667A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 35 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1, 2, 5 a 15, 18 a 23, 24, 29 a 36 y 40 a 46 de la solicitud original No. **03-045.667**.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-045.667A** se encuentra dirigida a proteger derivados de feniletenil o feniletinil antagonistas del receptor de glutamato de acuerdo con la invención, en donde la sub-estructura B corresponde ahora a B2, B3, B4, B5 y B6, y lleva como título "**DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO**".

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

- (1) **SOLICITUD No. 03-045.667: "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO"**

- (a) Recibos números 08 - 1,405, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las modificaciones expuestas anteriormente;
- (b) Nuevo Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención, el cual ha sido modificado con respecto al de la solicitud original No. **03-045.667**, con el fin de hacer referencia al objeto mencionado en el numeral (1) del punto anterior; y
- (c) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto por 9 reivindicaciones que comprende las reivindicaciones 24, 26, 27, 28, 37, 38, 39, 42 y 44 originalmente presentadas, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 9, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **03-045.667** inicialmente radicada el 29 de Mayo de 2003.

(2) **SOLICITUD DIVISIONAL A: "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO".**

- (a) Recibo número 08 - 1,393 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- (b) Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención, el cual ha sido modificado con respecto al de la solicitud original No. **03-045.667**, con el fin de hacer referencia al objeto mencionado en el numeral (2) del punto anterior.
- (c) Páginas 1 a 58 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-045.667** inicialmente presentada;
- (d) Páginas 59 a 71 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 35 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 1, 2, 5 a 15, 18 a 23, 24, 29 a 36 y 40 a 46 originalmente presentadas en la solicitud No. **03-045.667**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 35, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-045.667** inicialmente radicada;
- (e) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (f) En original y dos copias (12cm x 12cm), una de ellas 6cm x 6cm, Arte Final del invento, para publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (g) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 9543;
- (h) Tarjeta de propietario; y
- (i) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

5. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador afirma que la presente solicitud no revela una ventaja de los compuestos reivindicados frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica. En este contexto, me permito incluir dentro de esta respuesta, resultados comparativos presentados por el solicitante en los procedimientos del examen preliminar internacional. Estos datos muestran que los compuestos reivindicados son ventajosos frente a los del documento WO 99/08678, el cual puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención.

Estos datos muestran que los compuestos del estado de la técnica más cercano presentan afinidad específica hacia el receptor de mGluR2, pero no tienen actividad con respecto al receptor mGluR5. En contraste a lo anterior, los compuestos actualmente reivindicados tienen afinidad antagonista del receptor mGluR5, **tal como se ejemplifica mediante los datos de actividad expuestos en la tabla de las páginas 33 a 35 de la descripción**, y son por lo tanto, adecuados para el tratamiento de trastornos tales como los mencionados, por ejemplo, en las páginas 6 y 7 de la descripción.

| Ejemplo del estado de la técnica | Nombre químico                                                       | Ki [μM]<br>m-GluR2<br>como se midió en<br>WO 99/08678 | Ki [μM]<br>m-GluR5 |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|
| O/4                              | 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-ciclohexiloxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol   | 0.10                                                  | >10                |
| J                                | 1-[2-(4-cloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol              | 0.60                                                  | >10                |
| K                                | 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol          | 0.60                                                  | >10                |
| W/12                             | éster del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-vinil-benzoico | 0.90                                                  | >10                |
| F                                | 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol              | 0.66                                                  | >10                |
| L/1                              | 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-benciloxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol       | 0.43                                                  | >10                |
| AA/16                            | 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-isopropoxi-vinil]-1H-imidazol             | 7.71                                                  | >10                |
| BB/17                            | 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-imidazol                 | 4.30                                                  | >10                |

Es evidente a partir de los datos en la tabla anterior que los viniléteres de fórmula I de acuerdo con el estado de la técnica más cercano poseen afinidad respecto el receptor de mGluR2, pero no son activos respecto al receptor de mGluR5.

En consecuencia, los resultados demuestran claramente no solo que los compuestos de la presente invención realmente presentan una ventaja frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica, sino además que la semejanza estructural no necesariamente se correlaciona con la afinidad de un compuestos hacia un receptor específico. En otras palabras, que incluso pequeñas diferencias estructurales pueden cambiar totalmente la afinidad hacia un receptor específico.

**5.1. FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES 24, 26, 37, 40, 42, 43, 44 Y 45:**

La claridad de las reivindicaciones 24, 26, 37, 40 y 42 originales (correspondientes a las reivindicaciones 1, 2, 5, 8 del capítulo reivindicatorio ahora modificado, resaltando que la reivindicación 40 original ha sido excluida del ahora presentado) fue objetada en la medida que comprenden expresiones del tipo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo", "heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo" o "arilo".

Con el fin de superar las anteriores objeciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos y modificaciones:

- (i) En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que en el momento de la presentación de la solicitud en estudio, se presentaron tanto el capítulo reivindicatorio original como el capítulo reivindicatorio tal como fue modificado en Fase Internacional, que reemplaza al originalmente presentado, en el cual se sustituyó la expresión original "alquilo inferior" por la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Por lo tanto, es completamente claro que en ninguna de las expresiones objetadas en su Concepto Técnico respecto a las reivindicaciones en mención aparece el término "alquilo". No obstante lo anterior, me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud original, se presenta nuevamente el término ya definido como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>";
- (ii) En relación con la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", me permito señalar que el solicitante no está de acuerdo con la objeción para dicho término, toda vez que una persona versada en la materia es conocedora de lo que esta expresión significa, así como de los posibles residuos que puede representar y de las limitaciones que impone, lo que en conjunto con las modificaciones que más adelante se expondrán, hace que tanto el alcance como el significado de la

## LLORED A & CIA. S. A.

---

invención sean perfectamente claros para la persona con conocimientos normales en la materia a quien va dirigida la solicitud, por lo que dicha expresión no merece una limitación adicional que sería claramente injustificada;

- (iii) Frente a la objeción respecto al término "arilo", me permito manifestar que dicha expresión ha sido reemplazada por "fenilo o naftilo", de acuerdo con lo expuesto en la línea 13 de la página 13 de la descripción;
- (iv) De igual manera, se ha reemplazado el término "heteroarilo" por la definición explícita que se encuentra en la página 13 de la descripción, incluyendo la expresión "seleccionado entre" para dar mayor claridad a la lectura de las reivindicaciones; y
- (v) Finalmente, se ha reemplazado el término "cicloalquilo" por la expresión limitada "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", cuyo sustento se encuentra también en la página 13 anteriormente mencionada.

De otra parte, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mí representado**, se han eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio las reivindicaciones 43 y 45 originalmente presentadas, dando así respuesta definitiva a las objeciones presentadas en contra de las mismas.

Finalmente, en relación con la objeción en contra de la claridad de la reivindicación original 44 (reivindicación 9 del capítulo reivindicatorio ahora modificado), según la cual "la reivindicación 44 caracteriza un medicamento por su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5", me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que contrario a sus afirmaciones, la reivindicación en mención sí se encuentra definida en términos de sus componentes, toda vez que allí se establece que la preparación medicamentosa se caracteriza porque "contiene uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, y excipientes farmacéuticamente aceptables", de forma tal que es perfectamente clara para una persona versada en la materia, quien se encuentra tanto en capacidad de comprender el significado y alcance de lo allí reclamado, como de llegar fácilmente a la composición de este medicamento gracias a la experiencia que, como persona conocedora en la materia, se presupone debe tener.

No obstante lo anterior, se ha modificado la reivindicación 44 originalmente presentada con el fin de indicar que el medicamento comprende entre 0.01 y 20 mg/kg/día del ingrediente activo, de acuerdo con lo señalado en el segundo párrafo de la página 37 de la descripción, definiendo de esta manera la composición reclamada también en términos de la proporción de sus componentes, tal como ha sido sugerido por el señor Examinador.

Teniendo en cuenta lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente solicitud No. **03-045.667**. Por el contrario, dichas modificaciones se realizan con el fin de **superar las objeciones de claridad de la solicitud, unidad de invención y reivindicaciones de uso** y de caracterizar en forma más clara y directa los compuestos derivados de fenileténil o feniletinil que actúan como antagonistas del receptor de glutamato objeto de la presente invención.

6. **OBJECIÓN RESPECTO A LAS REIVINDICACIONES DE USO 1 A 23 Y 46**

Con el fin de dar respuesta definitiva a las objeciones presentadas en contra de estas reivindicaciones, me permito señalar que **debidamente autorizado por mí representado**, se han eliminado dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio ahora presentado junto con este memorial.

7. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**29 de Mayo de 2003**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A**, para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para ésta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de la misma, es la siguiente: **C07D 233/90**.

8. En cuanto a la reivindicación de la **prioridad** respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número 00126615.4 de 4 de Diciembre de 2001.

9. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**; organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Basilea, Suiza.

10. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi memorial de 7 de Septiembre de 2004.

11. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

LLOREDA & CIA. S. A.

12. De conformidad con lo anterior, respetuosamente considero que las dos nuevas solicitudes, tal como han sido escritas y presentadas junto con este memorial son merecedoras del privilegio de patente solicitado.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitudes de patentes ya mencionadas a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder los privilegios de patente solicitados.

Señor Superintendente,

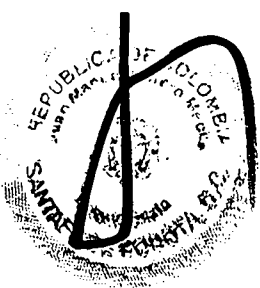
*Gustavo Tamayo*  
GUSTAVO TAMAYO ARANGO  
T.P. 37.172

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C. **17 JAN 2008**  
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**  
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Gustavo Alberto Tamayo Arango*

Quien (en) exhibió (erón) la(s) C.C.  
*Cc# 79.152.549*  
*T.P. 37.172*  
y declaró (en) que (en) exhibió (erón) que apareció(n)  
en el presente documento es (son) la(s) suya (s) y  
que el contenido del mismo es cierto. En constan-  
cia se firma esta diligencia

*Gustavo Tamayo*  
GUSTAVO TAMAYO  
C.C. No. 79'152.549 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,405  
FECHA : ENERO 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-045667- -00005-0000

Fecha: 2008-01-17 16:54:49 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 109

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEBITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LOUREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2808798  | 04/01/2008 | 5,918,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
| 12      |             | MARCAS Y LEMAS COMERCIALES     | 103,000.00     |
| TOTAL : |             |                                | \$ 103,000.00  |

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

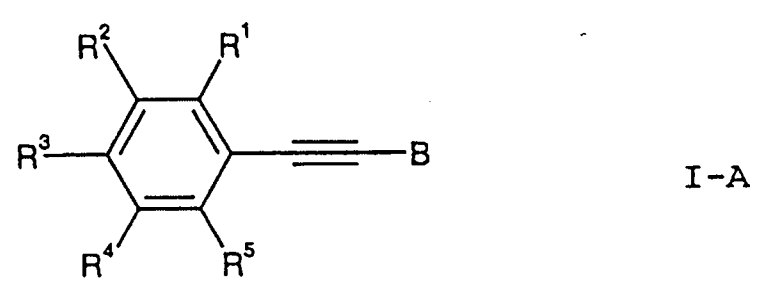
DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO  
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la descripción, A significa  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}=\text{C}-$ ; y B significa (B1); en donde  $R^6$  a  $R^8$ , tienen el significado dado en la descripción, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:

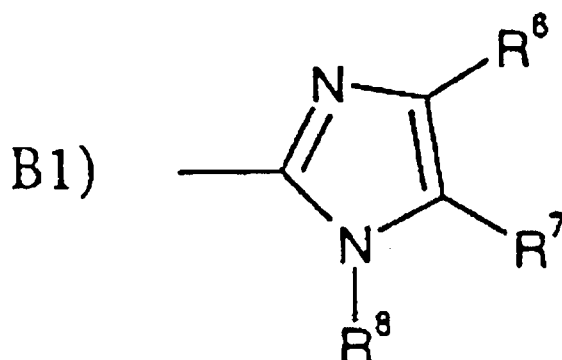


donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o naftilo o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R, R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

B significa



donde:

$R^6$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR$  o halógeno;

$R^7$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ , halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo  $C_3-C_7$  o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^8$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR''$  o fenilo o naftilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;  
y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
con excepción de:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,  
1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol,  
1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol, y  
1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^7$  significa  $-(CH_2)_n-C(O)OR'$  o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo  $C_3-C_7$  o alquilo  $C_1-C_6$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido  
carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-*m*-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol,

3-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol,

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

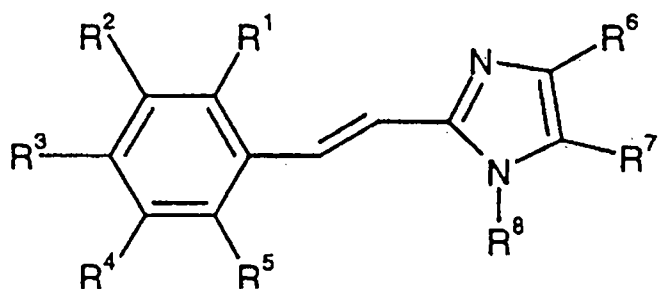
2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, o

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre el grupo que consistente en:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,  
2-feniletinil-1H-imidazol,  
2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,  
2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o  
(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético etil-éster.

5. Compuestos de fórmula:



I-B-1

caracterizados porque:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o naftilo o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-

[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo,  
[1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo,  
2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo,  
[1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-  
pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,  
piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro  
que está insustituido o sustituido por uno o más residuos  
de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R, R' y R" significan, independientemente entre sí,  
hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR o  
halógeno;

R<sup>7</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR',  
halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo,  
pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-  
imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo,  
1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-  
[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-  
[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo,  
[1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo,  
[1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,  
[1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-  
tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo,  
pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,  
quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o  
sustituido por cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

$R^8$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  
 $-(CH_2)_n-C(O)OR''$  o fenilo o naftilo;  
 $n$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;  
y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
con la excepción de  
2-[2-(fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,  
2-[2-(fenil)-vinil]-1-etil-1H-imidazol,  
2-[2-(4-metil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,  
2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,  
2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,  
2-[2-(4-N,N'-dimetilamino-fenil)-vinil]-1-metil-1H-  
imidazol,  
2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-1H-imidazol,  
2-[2-(fenil)-vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol,  
2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-5-nitro-1H-imidazol,  
2-[2-(fenil)-vinil]-1H-imidazol, y  
2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-(2-hidroxietil)-5-nitro-1H-  
imidazol.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5,  
caracterizado porque  $R^7$  significa alquilo  $C_1-C_6$  o  $-(CH_2)_n-$   
 $C(O)OR'$ .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,  
compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,  
2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-  
1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

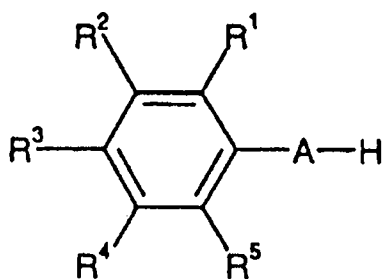
4,5-diisopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol,

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-1-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

8. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmulas I-A y I-B de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 1 a 7, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula:



II

con un compuesto de fórmula



III

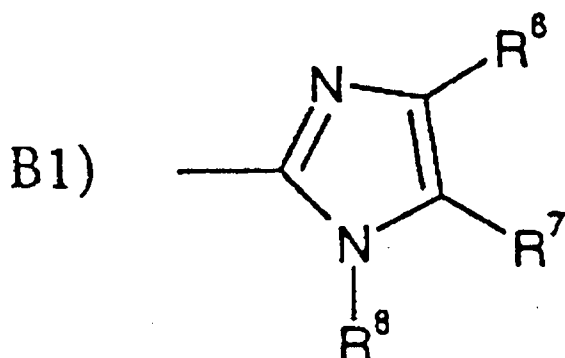
donde:

X significa halógeno o trifluorometansulfonilo,

de  $R^1$  a  $R^5$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de fórmula I-A en el caso que A signifique  $-C\equiv C-$  y B tenga los significados definidos en la reivindicación 1;

o para obtener un compuesto de fórmula I-B en el caso que A signifique  $-HC=CH-$  y B sea:



donde:

$R^6$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR$  o halógeno;

$R^7$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ , halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo  $C_3-C_7$  o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^8$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR''$  o fenilo o naftilo;

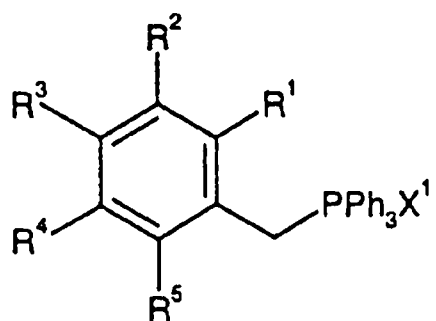
$n$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y de resultar conveniente,

la conversión del compuesto de fórmula I-A o I-B en sales farmacéuticamente aceptables;

o

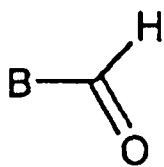
b) la reacción de un compuesto de fórmula:



IV

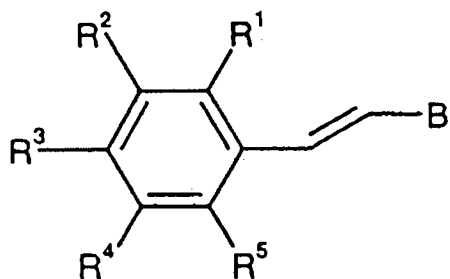
donde  $X^1$  significa halógeno,

con un compuesto de fórmula:



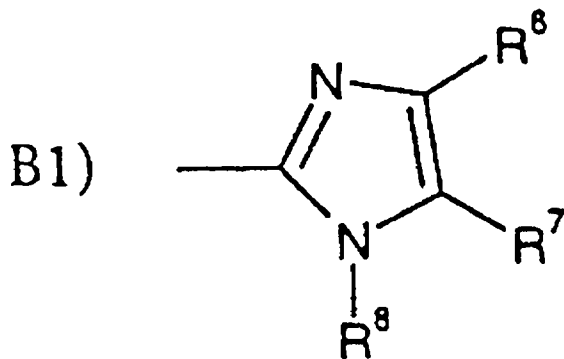
V

para obtener un compuesto de fórmula:



I-B

donde de  $R^1$  a  $R^5$  tienen los significados reivindicados en la reivindicación 1 y B es:



donde:

$R^6$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR$  o halógeno;

$R^7$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ , halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo  $C_3-C_7$  o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^8$  significa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR''$  o fenilo o naftilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y de resultar conveniente,

la conversión de un compuesto de fórmula I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

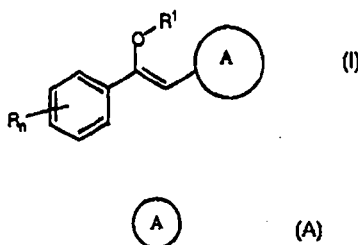
9. Un medicamento que contiene entre 0.01 y 20 mg/kg/día de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes

farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para la  
prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.



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

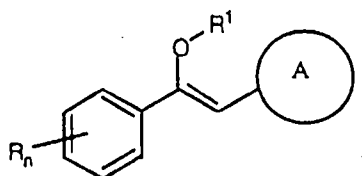
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 31/41, C07D 257/04, 233/60, 249/08</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>A1</b> | <b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/08678</b><br><b>(43) International Publication Date:</b> 25 February 1999 (25.02.99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP98/04890<br><b>(22) International Filing Date:</b> 6 August 1998 (06.08.98)<br><b>(30) Priority Data:</b><br>97114065.2      14 August 1997 (14.08.97)      EP<br><b>(71) Applicant:</b> F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).<br><b>(72) Inventors:</b> ADAM, Geo; Untere Staltenstrasse 8, D-79650 Schopfheim (DE). KOLCZEWSKI, Sabine; Binzener Strasse 7a, D-79539 Lörrach (DE). MUTEL, Vincent; 15, place des Maréchaux, F-68100 Mulhouse (FR). STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rheinfelden (CH). WICHMANN, Jürgen; Im Wolfischbühl 32, D-79585 Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes; Riedlistrasse 13, D-79576 Weil am Rhein (DE).<br><b>(74) Agent:</b> POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH). |           | <b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br><i>With international search report.</i><br><i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i> |

**(54) Title:** HETEROCYCLIC VINYLETERS AGAINST NEUROLOGICAL DISORDERS**(57) Abstract**

The invention is concerned with the use of compounds of general formula (I), wherein R signifies halogen or lower alkyl; n signifies 0-3; R<sup>1</sup> signifies lower alkyl; cycloalkyl; benzyl optionally substituted by hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzoyl optionally substituted by amino, lower alkylamino or di-lower alkylamino; acetyl or cycloalkyl-carbonyl; and (A) signifies an aromatic 5-membered residue which is bonded via a N-atom and which contains further 1-3 N atoms in addition to the linking N atom, as well as their pharmaceutically acceptable salts as therapeutically active substances, especially for the control or prevention of acute and/or chronic neurological disorders.

## Heterocyclic vinylethers against neurological disorders

The present invention is concerned with heterocyclic vinyl ethers of the general formula



5

wherein

R signifies halogen or lower alkyl;

n signifies 0-3;

- 10 R<sup>1</sup> signifies lower alkyl; cycloalkyl; benzyl optionally substituted by hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzoyl optionally substituted by amino, lower alkylamino or di-lower alkylamino; acetyl or cycloalkyl-carbonyl; and



signifies an aromatic 5-membered residue which is bonded via a N-atom and which contains further 1-3 N atoms in addition to the linking N atom,

- 15 as well as their pharmaceutically acceptable salts for the treatment or prevention of illnesses.

Some triazole derivatives which fall under formula I have been known for a long time. They are described e.g. in European Application No. 079 856 for use as active substances for agrochemical pest control, preferably for the control or prevention of an attack by microorganisms.

20

It has surprisingly been found that the compounds of general formula I are metabotropic glutamate receptor antagonists and/or agonists.

25

In the central nervous system (CNS) the transmission of stimuli takes place by the interaction of a neurotransmitter, which is sent out by a neuron, with a neuroreceptor.

Table 2

Activity on mGluR

| Compound No./<br>Example No. | K <sub>i</sub> [μM]<br>m-GluR2 |
|------------------------------|--------------------------------|
| A                            | 1.17                           |
| B                            | 0.64                           |
| C                            | 1.40                           |
| D                            | 2.70                           |
| E                            | 11.00                          |
| F                            | 0.66                           |
| G                            | 7.60                           |
| H                            | 10.00                          |
| I                            | 12.70                          |
| J                            | 0.60                           |
| K                            | 0.60                           |
| L/1                          | 0.43                           |
| M/2                          | 1.20                           |
| N/3                          | 4.70                           |
| O/4                          | 0.10                           |
| P/5                          | 2.40                           |
| Q/6                          | 6.10                           |
| R/7                          | 2.00                           |
| S/8                          | 1.00                           |
| T/9                          | 0.32                           |
| U/10                         | 2.00                           |
| V/11                         | 1.00                           |
| W/12                         | 0.90                           |
| X/13                         | 1.30                           |
| Y/14                         | 1.40                           |
| Z/15                         | 0.27                           |
| AA/16                        | 7.71                           |
| BB/17                        | 4.30                           |

5

The compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. However, the administration can also be effected rectally, e.g. in the form in suppositories, or parenterally, e.g. in the form of injections solutions.

10

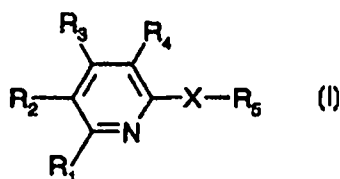
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

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

|                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>6</sup> :<br><b>C07D 213/00</b>                                                                                                                                                                      |  | <b>A2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | (11) International Publication Number: <b>WO 99/02497</b>       |
|                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (43) International Publication Date: 21 January 1999 (21.01.99) |
| (21) International Application Number: PCT/EP98/04266                                                                                                                                                                                              |  | Nicholas, David [GB/US]; 7161 Rock Valley Court, San Diego, CA 92122 (US). GASPARINI, Fabrizio [CH/CH]; Weiherhofstrasse 10, CH-4415 Lausen (CH). HECK-ENDORN, Roland [CH/CH]; Blumenweg 20, CH-4144 Arlesheim (CH). JOHNSON, Edwin, Carl [US/US]; 13240 Gunner Drive, San Diego, CA 92129 (US). KUHN, Rainer [DE/DE]; Josef-Pfeffer-Weg 7, D-79540 Lörrach (DE). VARNEY, Mark, Andrew [GB/US]; 13202 Thunderhead Street, San Diego, CA 92129 (US). VELİÇELEBI, Gönül [US/US]; 4688 Tarantella Lane, San Diego, CA 92130 (US).<br><br>(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).<br><br>(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |                                                                 |
| (22) International Filing Date: 9 July 1998 (09.07.98)                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (30) Priority Data:<br>08/891,691 11 July 1997 (11.07.97) US<br>08/890,689 11 July 1997 (11.07.97) US                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (71) Applicant (for all designated States except US): SIBIA NEUROSCIENCES INC. [US/US]; Suite 300, 505 Coast Boulevard South, La Jolla, CA 92037-4641 (US).                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (72) Inventors; and                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
| (75) Inventors/Applicants (for US only): ALLGEIER, Hans [DE/DE]; Lichenweg 20, D-79541 Lörrach (DE). AUBERSON, Yves [CH/CH]; Kurzelängeweg 7 A, CH-4123 Allschwil (CH). BIOLLAZ, Michel [CH/CH]; Im Kugelfang 31, CH-4102 Binningen (CH). COSFORD, |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                    |  | Published<br>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                 |

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract

Compounds of the formula (I), wherein X and R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub> are as defined in the description, are useful for treating disorders mediated full or in part by mGluR5.

### Pyridine derivatives

The invention relates to the use of 2-arylalkenyl-, 2-heteroarylalkenyl-, 2-arylalkynyl-, 2-heteroarylalkynyl-, 2-arylo- and 2-heteroarylo-pyridines for modulating the activity of mGluRs and for treating mGluR5 mediated diseases, to pharmaceutical compositions for use in such therapy, as well as to novel 2-arylalkenyl-, 2-heteroarylalkenyl-, 2-arylalkynyl-, 2-heteroarylalkynyl-, 2-arylo- and 2-heteroarylo-pyridines.

It has been found that 2-arylalkenyl-, 2-heteroarylalkenyl-, 2-arylalkynyl-, 2-heteroarylalkynyl-, 2-arylo- and 2-heteroarylo-pyridines including the pharmaceutically acceptable salts (hereinafter agents of the invention) are useful as modulators of mGluRs. Modulation of mGluRs can be demonstrated in a variety of ways, inter alia, in binding assays and functional assays such as second messenger assays or measurement of changes in intracellular calcium concentrations. For example, measurement of the inositol phosphate turnover in recombinant cell lines expressing hmGluR5a showed, for selected agents of the invention,  $IC_{50}$  values of about 1nM to about 50 $\mu$ M.

In particular, the agents of the invention have valuable pharmacological properties. For example, they exhibit a marked and selective modulating, especially antagonistic, action at human metabotropic glutamate receptors (mGluRs). This can be determined in vitro for example at recombinant human metabotropic glutamate receptors, especially PLC-coupled subtypes thereof such as mGluR5, using different procedures like, for example, measurement of the inhibition of the agonist induced elevation of intracellular  $Ca^{2+}$  concentration in accordance with L. P. Daggett et al. Neuropharm. Vol. 34, pages 871-886 (1995), P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, pages 58-63 (1996) or by determination to what extent the agonist induced elevation of the inositol phosphate turnover is inhibited as described by T. Knoepfel et al. Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, pages 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, pages 58-63 (1996) references cited therein. Isolation and expression of human mGluR subtypes are described in US-Patent No. 5,521,297. Selected agents of the invention showed  $IC_{50}$  values for the inhibition of the quisqualate-induced inositol phosphate turnover, measured in recombinant cells expressing hmGluR5a of about 1nM to about 50 $\mu$ M.

Accordingly the invention relates to agents of the invention for use in the treatment of disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission, and of nervous system disorders mediated full or in part by mGluR5.

Disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission are for example epilepsy, cerebral ischemias, especially acute ischemias, ischemic diseases of the eye, muscle spasms such as local or general spasticity and, in particular, convulsions or pain.

Nervous system disorders mediated full or in part by mGluR5 are for example acute, traumatic and chronic degenerative processes of the nervous system, such as Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, psychiatric diseases such as schizophrenia and anxiety, depression and pain.

The invention also relates to the use of agents of the invention, in the treatment of disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission, and of nervous system disorders mediated full or in part by Group I mGluRs.

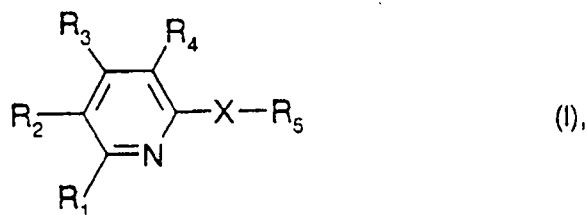
Furthermore the invention relates to the use of agents of the invention for the manufacture of a pharmaceutical composition designed for the treatment of disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission, and of nervous system disorders mediated full or in part by Group I mGluRs.

In a further aspect the invention relates to a method of treating disorders mediated full or in part by group I mGluRs (preferentially mGluR5) which method comprises administering to a warm-blooded organism in need of such treatment a therapeutically effective amount of an agent of the invention.

In still a further aspect, the invention relates to novel 2-arylalkenyl-, 2-heteroarylalkenyl-, 2-arylalkynyl-, 2-heteroarylalkynyl-, 2-arylo- and 2-heteroarylo-pyridines and their salts, and to a process for preparing them.

Moreover the invention relates to a pharmaceutical composition comprising as pharmaceutical active ingredient, together with customary pharmaceutical excipients, a novel 2-arylalkenyl-, 2-heteroarylalkenyl-, 2-arylalkynyl-, 2-heteroarylalkynyl-, 2-arylo- or 2-heteroarylo-pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Agents of the invention are for example compounds of formula I



wherein

$R_1$  denotes hydrogen, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl lower alkyl-amino, piperidino, carboxy, esterified carboxy, amidated carboxy, unsubstituted or lower alkyl-, lower alkoxy-, halo- and/or trifluoromethyl-substituted N-lower-alkyl-N-phenylcarbamoyle, lower alkoxy, halo-lower alkyl or halo-lower alkoxy,

$R_2$  denotes hydrogen, lower alkyl, carboxy, esterified carboxy, amidated carboxy, hydroxy-lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy or lower alkanoyloxy, 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-yl-carboxy, 4-t-butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carboxy, 4-(4-azido-2-hydroxybenzoyl)-piperazin-1-yl-carboxy or 4-(4-azido-2-hydroxy-3-iodo-benzoyl)-piperazin-1-yl-carboxy,

$R_3$  represents hydrogen, lower alkyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, lower alkyl-carbamoyl, hydroxy-lower alkyl, di-lower alkyl-aminomethyl, morpholinocarbonyl or 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-yl-carboxy,

$R_4$  represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, amino-lower alkyl, lower alkylamino-lower alkyl, di-lower alkylamino-lower alkyl, unsubstituted or hydroxy-substituted lower alkyleneamino-lower alkyl, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, amino-lower alkoxy, lower alkylamino-lower alkoxy, di-lower alkylamino-lower alkoxy, phthalimido-lower alkoxy, unsubstituted or hydroxy- or 2-oxo-imidazolidin-1-yl-substituted lower alkyleneamino-lower alkoxy, carboxy, esterified or amidated carboxy, carboxy-lower-alkoxy or esterified carboxy-lower-alkoxy,

X represents an optionally halo-substituted lower alkenylene or alkynylene group bonded via vicinal unsaturated carbon atoms or an azo (-N=N-) group, and

$R_5$  denotes an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from lower alkyl, halo, halo-lower alkyl, halo-lower alkoxy, lower alkenyl, lower alkynyl, unsubstituted or lower alkyl-, lower alkoxy-, halo- and/or trifluoromethyl-substituted phenyl, unsubstituted or lower alkyl-, lower alkoxy-, halo- and/or trifluoromethyl-substituted phenyl-lower alkynyl, hydroxy, hydroxy-lower alkyl, lower alkanoyloxy-lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, lower alkylenedioxy, lower alkanoyloxy, amino-, lower alkylamino-, lower alkanoylamino- or N-lower alkyl-N-lower alkanoylamino-lower alkoxy, unsubstituted or lower alkyl- lower alkoxy-, halo- and/or trifluoromethyl-substituted phenoxy, unsubstituted or lower alkyl- lower alkoxy-, halo- and/or



Pergamon

*Tetrahedron*, Vol. 52, No. 43, pp. 13703-13712, 1996  
Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd  
Printed in Great Britain. All rights reserved  
0040-4020/96 \$15.00 + 0.00

PII: S0040-4020(96)00823-X

## Palladium Catalysed Coupling of Imidazoles to Alkynyl and Vinyl Substrates

Matthew D. Cliff and Stephen G. Pyne\*

*Department of Chemistry, University of Wollongong, Wollongong, NSW, 2522, Australia.*

**Abstract:** Methods for preparing 4-substituted imidazoles from the palladium(0) catalysed couplings of *N*-protected 4-haloimidazoles with alkynes or alkynyl- and vinyltrialkyltin derivatives or from the coupling reactions of 4-trimethylstannylimidazole **9** with aryl and vinyl iodides and bromides under Stille conditions is reported. Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd

Imidazole based compounds form a biologically important series of molecules. Histamine, a simple monosubstituted compound is released by tissue during an allergic reaction.<sup>1</sup> More recently other imidazoles have been discovered with varying biological properties. Urocanic acid<sup>2,3</sup> and azothioprine<sup>4</sup> have been shown to effect the immune competence of laboratory animals. Azothioprine also displays antitumor activity.<sup>4</sup> A third substituted imidazole, THI, produces lymphopenia in laboratory rats<sup>5,6,7</sup> and has been reported to prevent spontaneous and cyclophosphamide-induced diabetes in non-obese diabetic mice.<sup>8</sup>

As part of a larger synthetic project involving the synthesis of new imidazoles,<sup>9,10</sup> a means of introducing unsaturated side-chains onto the 4-position of the imidazole ring was required. Previous methods for preparing 4-substituted imidazoles have involved the use of transmetalation reactions of protected 4-haloimidazoles, using either lithium<sup>11</sup> or Grignard reagents.<sup>12,13</sup> Neither of these methods were practical for our purposes, however, as we required the introduction of unsaturated side-chains for use in subsequent reactions. Palladium catalysed coupling reactions of *N*-protected 4-haloimidazoles with alkenes, alkynes and their trialkyltin derivatives were therefore examined and the results of this investigation are presented here.

Under Heck-type coupling conditions, the reaction<sup>14</sup> of protected 4-iodoimidazoles and terminal alkenes failed to give the desired 4-vinyl-imidazole products due to a facile homo-coupling of the heterocycle to give 4,4'-bisimidazoles.<sup>15</sup> The palladium catalysed reactions of 4-iodoimidazoles and alkynes **2a-c**<sup>16</sup> however, gave the cross-coupled products **3a-e** in moderate to good yields (Scheme 1). In the cases where phenylacetylene was used the yields were only moderate irrespective of the nature of the *N*-protecting groups on the imidazole 1-position. In contrast, good yields of the cross-coupled imidazole products **3b** and **3c** were obtained using the non-aromatic alkynes **2b** and **2c** respectively.<sup>17</sup>

## Scheme 1

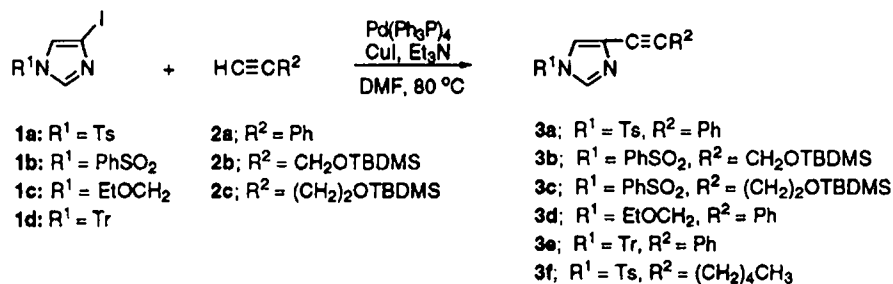
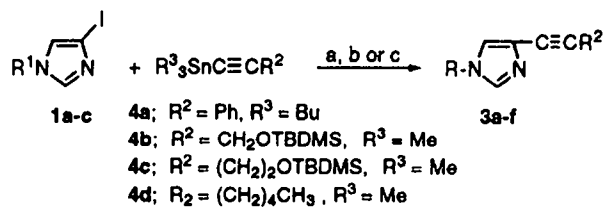


Table 1. Palladium catalysed alkyne coupling to imidazoles 1a-d.

| Imidazole | Alkyne | Product | Yield(%) |
|-----------|--------|---------|----------|
| 1a        | 2a     | 3a      | 51       |
| 1b        | 2b     | 3b      | 89       |
| 1b        | 2c     | 3c      | 72       |
| 1c        | 2a     | 3d      | 42       |
| 1d        | 2a     | 3e      | 47       |

Significant improvements in the yields of the 4-phenylethynyl-imidazoles **3a** and **3d** could be realised from the reaction of the related 1-tributylstannane **4a** with the 4-iodoimidazoles **1a** and **1c** under Stille type coupling conditions (Scheme 2 and Table 2).<sup>18</sup> Significant improvements in yield was noted in several cases upon the use of 1-alkynylstannanes (Table 2, **3a** and **3d**). In two cases, however, the use of trimethylstannanes resulted in a decrease in product yield (Table 2, **3b** and **3c**) when compared to that obtained *via* direct palladium catalysed alkyne coupling.

## Scheme 2



a: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub>, CuI, THF, reflux, b: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub>, CuI, DMF, 80 °C, c: Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, THF, reflux

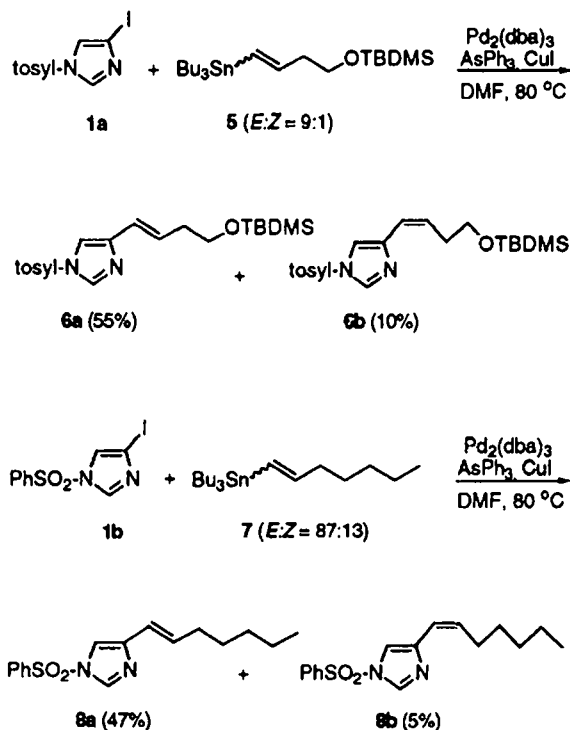
Table 2. Stille coupling of alkynylstannanes to imidazoles 1a-c.

| Imidazole | Stannane | R' | R''                                             | Conditions* | Product | Yield |
|-----------|----------|----|-------------------------------------------------|-------------|---------|-------|
| 1a        | 4a       | Bu | Ph                                              | a           | 3a      | 85%   |
| 1b        | 4b       | Me | CH <sub>2</sub> OTBDMS                          | b           | 3b      | 50%   |
| 1b        | 4c       | Me | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS          | b           | 3c      | 47%   |
| 1c        | 4a       | Bu | Ph                                              | c           | 3d      | 69%   |
| 1a        | 4d       | Me | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | b           | 3f      | 53%   |

\* a: 5 mol % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol % AsPh<sub>3</sub>, 10 mol % CuI, THF, reflux. b: 5 mol % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol % AsPh<sub>3</sub>, 10 mol % CuI, DMF, 80 °C. c: Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, THF, reflux.

Stille cross-coupling also allowed for the successful introduction of vinyl moieties which were previously unobtainable under Heck coupling conditions. Reaction of 1a with vinylstannane 5 (*E* : *Z* = 9 : 1) using the Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/AsPh<sub>3</sub>/CuI catalyst system<sup>19</sup> resulted in both *E* and *Z* coupled products 6a and 6b in 55% and 10% yields respectively. Similarly, reaction of 1b with stannane 7 (*E* : *Z* = 87 : 13) under identical conditions gave 8a and 8b in 47% and 5% yields respectively (Scheme 3). Other palladium catalysts (eg Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>) gave poorer yields of 7 and 8.

Scheme 3



215  
300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C., 07 de febrero de 2008

Abogado  
GUSTAVO TAMAYO ARANGO

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 03-45667 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 3503     |
|        | Folios     | 17       |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| No. Sol. Internacional          | PCT/EP01/13714 |
| Fecha de Presentación Internal. | 26-11-2001     |

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: 78 a 136 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 137 a 157 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: Folio: 1  
Fecha: 04-12-200; país y número: EP00426615.4.
- 1.6 Respuesta del solicitante Folios: 182 a 189

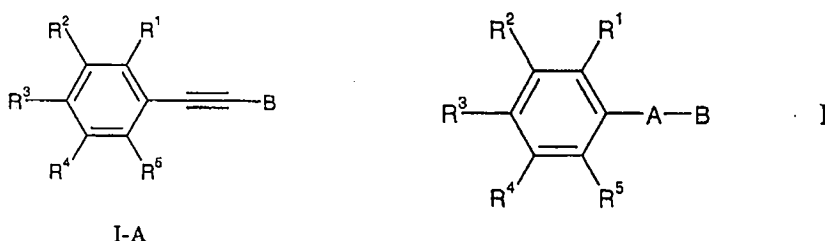
## 2. Divisional No Aceptada

El solicitante entrega solicitudes divisionales denominadas 03-045.667 y 03-045.667A (folios: 192-204 y 205 a 289), en respuesta al concepto 1837. Luego del estudio de estas solicitudes divisionales se encuentra que estos capítulos reivindicatorios poseen las mismas objeciones que se determinaron para el capítulo reivindicatorio examinado en el concepto 1837; la solicitud 03-045.667A, carece de unidad de invención, claridad, concisión y contiene reivindicaciones de uso que fueron objetadas en el concepto anterior, adicionalmente, el solicitante no se consideró los grupos inventivos divulgados en dicho concepto. En consecuencia las solicitudes divisionales 03-045.667 y 03-045.667A no son aceptadas, y el estudio se limita al capítulo reivindicatorio de la solicitud 03-045.667 presentado como se radicó inicialmente correspondiente a los folios 137 a 157.

## 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1– 23, 46: El uso de un compuesto de fórmula (I) o (I-A).

Reivindicaciones 24-41, 43, 45: Un compuesto de la fórmula (I-A)

Reivindicación 42: Un procedimiento para elaborar un derivado de la fórmula I-A

Reivindicación 44: Un medicamento que contienen uno o más derivados de la fórmula (I-A).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades del SNC mediante la modulación del receptor mGluR5.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de la fórmula I-A.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) como: A61K 31/41; C07D 233/90.

#### 4. De la solicitud de Patente

##### 4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

El solicitante enseña a partir del folio 111 (página 33) la  $IC_{50}$  de algunos de los compuestos de la solicitud, estos resultados si bien dan a conocer la afinidad de dichos compuestos por el receptor de mGluR5, no son evidencia alguna de que los compuestos de la presente solicitud posean alguna ventaja o sean superiores frente a otros antagonistas de mGluR5 como los conocidos con anterioridad. Por lo tanto el solicitante debe exponer las diferencias y eventuales ventajas de los compuestos de la invención frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica que son moduladores del receptor mGluR5.

Por lo anterior, la descripción no cumple con el requisito de claridad y/o divulgación completa lo que haría difícil su comprensión y ejecución de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486 o art. 22 del Tratado PCT.)

##### 4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 24, 26, 37, 40 y 42 utilizan algunas frases o palabras para describir los sustituyentes, lo que da lugar a un muy amplio número de compuestos derivados de la fórmula I-A y la descripción no soporta la actividad inhibitoria del receptor mGluR5 de muchos de estos. Tales frases o palabras son:

"arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo", "heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo", "o arilo". Por lo anterior, las reivindicaciones mencionadas y sus dependientes no definen en forma concisa el alcance de la materia que desean proteger.

La reivindicación 43 trata de un compuesto el cual es caracterizado por ser obtenido mediante un procedimiento, esto no es claro ya que no se entiende si lo que se pretende proteger es el compuesto o el procedimiento de síntesis; un compuesto debe caracterizarse por sus elementos esenciales característicos tales como su estructura y radicales. Por lo anterior se le recomienda al solicitante que modifique esta reivindicación.

La reivindicación 44 caracteriza un medicamento por su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5. Un medicamento debe estar caracterizado por sus componentes y las proporciones de los mismos.

La reivindicación 45 caracteriza un compuesto por su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5. Un compuesto debe caracterizarse por su estructura y radicales.

Por lo anterior las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

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

Las reivindicaciones 1-23 y 46 tratan del uso de un compuesto de la fórmula (I) o (I-A); por lo cual estas reivindicaciones no son objeto de patente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

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

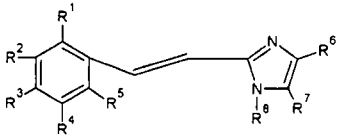
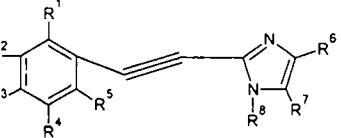
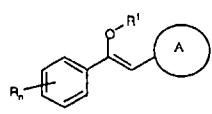
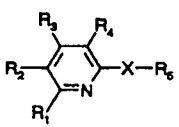
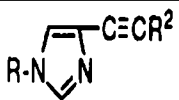
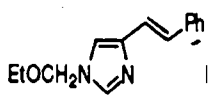
Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 04-12-2000

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

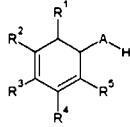
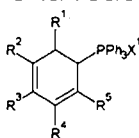
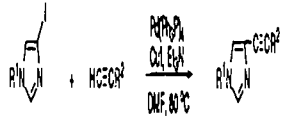
| Nº | Documento                                         | Título                                                                    | Fecha de Publicación |
|----|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 99/08678                                       | HETEROCYCLIC VINYLEETHERS AGAINST NEUROLOGICAL DISORDERS                  | 25-02-1999           |
| D2 | WO 99/02497                                       | PYRIDINE DERIVATIVES                                                      | 21-01-1999           |
| D3 | TETRAHEDRON, Vol. 52, No, 43, pp.13703-13712 1996 | PALLADIUM CATALYSED COUPLIG OF IMIDAZOLES TO ALKYNYL AND VINYL SUBSTRATES | 1996                 |

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

| Características Técnicas                                                                                                                                                                                                                               | D1                                                                                  | D2                                                                                   | D3                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Derivados de feniletetil imidazol<br><br>o derivados de feniletinil imidazol<br> |  |  | <br> |

219  
304

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |    |                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmulas I-A e I-B-1 mediante la</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>reacción + B-X</p> <p>O la reacción de:</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>+ </p> |    |    | <div style="text-align: center;">  </div> |
| Compuestos útiles como antagonistas del receptor de glutamato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NO | NO |                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SI | SI | NO                                                                                                                           |

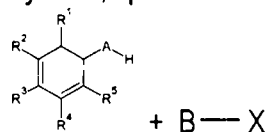
El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña compuestos donde un grupo aromático o heteroaromático se encuentra unido a un anillo aromático de seis miembros mediante un grupo alquenil o alquinil (Ver folio 296), estos compuestos son moduladores del receptor mGluR5.

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona que el grupo denominado B unido al fenilo y enseña un mecanismo para la obtención de estos compuestos. Pero estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor mGluR5 (folio 294).

El problema técnico planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades del SNC mediante la modulación del receptor mGluR5. Este problema se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos en D2. Por esta razón se considera que sustituir un anillo de piridina por un anillo fenilo y esperar que se conserve la actividad terapéutica es algo evidente para una persona medianamente versada en la materia ya que esto es un ejemplo común de bioisosterismo, es por esto que un experto en la materia sabe que uno de los casos de bioisosterismo clásico se produce al intercambiar N= por C=, sobre un sistema cíclico, es por ello que son muy frecuentes las situaciones de bioequivalencia entre derivados bencénicos, piridínicos y pirimidínicos.

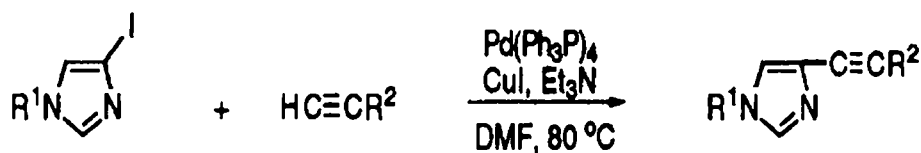
Además, puesto que tanto D1 como D2 divulgaban previamente (folios: 290, 293 y 294) que los derivados de aril vinil o etinil heterociclo poseen actividad moduladora sobre el receptor de glutamato y que aquellos compuestos en que el compuesto aril posee seis miembros se presenta mayor selectividad por el receptor mGluR5 con IC<sub>50</sub> entre 1nM y 50µM (ver folio: 294 ), una persona conocedora de la materia motivada por tales sugerencias lograría los compuestos de esta solicitud, que son antagonistas del receptor mGluR5 útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el Sistema Nervioso Central; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual, los compuestos de las reivindicaciones 24-41, 43, 45 no tienen Nivel Inventivo. De la misma forma el medicamento de la reivindicación 44 no es inventivo porque el compuesto que lo caracteriza no es inventivo.

El solicitante en la reivindicación 42 enseña un procedimiento para la obtención de los derivados de la fórmula I-A y I-B-, que consiste en la siguiente reacción:



En donde  $X$  es un halógeno y  $A$  significa  $-C\equiv C-$ .

El documento D3 da a conocer diferentes métodos para obtener derivados de alquiniil y vinil imidazol, uno de los cuales consiste en la reacción:



Por lo tanto, hacer reaccionar un heterociclo sustituido por un halógeno con un fenilalquiniil es un procedimiento conocido en el estado de la técnica, y es claro que la adición del grupo fenilalquiniil se realiza en la posición en la cual se encuentre el sustituyente halógeno. Por lo tanto, el procedimiento para la síntesis de derivados feniletinil de la reivindicación 42 no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión:

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

| Nº | Documento Nº                                      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO 99/08678                                       | 24-41 y 43 - 45            | Nivel Inventivo      |
| D2 | WO 99/02497                                       | 24-41 y 43 - 45            | Nivel Inventivo      |
| D3 | TETRAHEDRON, Vol. 52, No, 43, pp.13703-13712 1996 | 42                         | Nivel Inventivo      |

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en respuesta al concepto técnico 1837 divide la solicitud en dos solicitudes identificadas como 03-045.667 y 03-045.667A. Luego del estudio de estas dos solicitudes esta oficina determina no aceptar las solicitudes divisionales 03-045.667 y 03-045.667A por las razones expuestas en el numeral 2 del presente concepto técnico, por lo tanto, solamente se tuvo en consideración el capítulo reivindicatorio radicado inicialmente con esta solicitud 03-045.667 de los folios 137 a 157.

El solicitante argumenta que el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud es el documento WO99/08678 y que dichos compuestos presentan afinidad

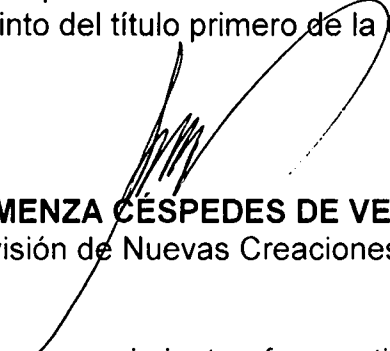
específica hacia el receptor de mGIR2, pero no tienen actividad con respecto al receptor mGluR5 y para esto presenta una tabla que contiene los  $K_i$  de los compuestos de dicha anterioridad frente a m-GluR2 y m-GluR5. Luego de la revisión del documento WO99/08678, esta oficina determinó que dicho documento no corresponde al estado de la técnica mas cercano a la presente solicitud lo cual se trató en forma suficiente en el numeral 7, adicionalmente se estudió la tabla que presenta el solicitante junto con la presentada en el documento WO99/08678, y no se encontraron los datos de  $K_i$  [ $\mu$ M] para m-GluR5 en la anterioridad tal y como fue publicada; la tabla de resultados presentada en dicha anterioridad se muestra en el folio 292, esta anterioridad tampoco enseña estudios realizados sobre el receptor m-GluR5 y de hecho al describir el estudio se refiere únicamente al uso de membranas de rata que contienen receptores m-GluR2, por lo tanto se requiere que el solicitante especifique en qué parte del documento WO99/08678 se encuentra la tabla que insertó en su respuesta y los datos de  $K_i$  [ $\mu$ M] para m-GluR5 que muestra en la misma.

El solicitante argumenta que los compuestos de la presente invención realmente presentan una ventaja frente a los conocidos en el estado de la técnica, y además que la semejanza estructural no necesariamente se correlaciona con la afinidad de los compuestos hacia un receptor específico. En cuanto a esta afirmación, la oficina realizó la claridad pertinente en el numeral 6 del presente documento, en cuanto a la similitud de los compuestos de la presente solicitud con los compuestos de la anterioridad WO99/02497 y a que la semejanza estructural entre estos compuestos si se relacionan con la afinidad hacia el receptor, lo cual ha sido ampliamente estudiado bajo la denominación de bioisosterismo, los cuales son grupos y fragmentos estructurales diferentes químicamente, pero equivalentes biológicamente y, por lo tanto intercambiables en la molécula de un fármaco, sin pérdida de su actividad, este es un concepto ampliamente divulgado en la academia y conocido por cualquier experto en la materia. Adicionalmente esta oficina encuentra que el solicitante no ha presentado ventajas técnicas de sus compuestos frente a los conocidos en la anterioridad ya que el documento D2 en el folio 294 enseña que algunos agentes ensayados presentan valores de  $IC_{50}$  entre 1nM a 50 $\mu$ M al ser ensayados frente a el receptor mGluR5a y los resultados presentados en esta solicitud se encuentran también dentro de este rango de valores. Por lo tanto el solicitante solo podrá demostrar que los compuestos de la presente solicitud poseen nivel inventivo si entrega datos que permitan establecer la ventaja de estos frente al estado de la técnica ya que dicha ventaja no podría ser extraída de las enseñanzas de las anterioridades, contrario a las estructuras presentadas, las cuales si pueden obtenerse fácilmente luego del estudio del estado de la técnica.

222  
307

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
07 MAR. 2008

|                                   |                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>No.331 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202073 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|

