

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200

AS: 94.448

259
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-068142- -00003-0000
Fec: 2006-06-28 18:04:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIVII
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

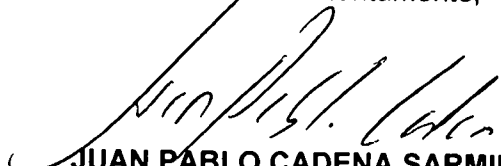
E. S. D.

REF.: Expediente No. 04 068.142 solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/US03/01604
a nombre de: **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**
Titulada: COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICICLICA UTILES COMO
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado sustituto de la Sociedad **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**, según lo acredita el documento de poder anexo al presente escrito, manifiesto a usted que ASUMO el conocimiento de las diligencias que se adelantan bajo el expediente de la referencia, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 06-037,662, por valor de \$194.000.

De la señora Jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. 57492

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Bogotá, 27 de junio de 2006
CHP/MEV/hsr.

260 *[Handwritten mark]*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-068142- -00003-0000
Fec: 2006-06-28 18:04:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eva: 379 FASENACIONALII
Ad: 538 PETICION Fotos: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,662
FECHA : MAYO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55089798	18/05/2006	17,190,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : *[Handwritten signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

261

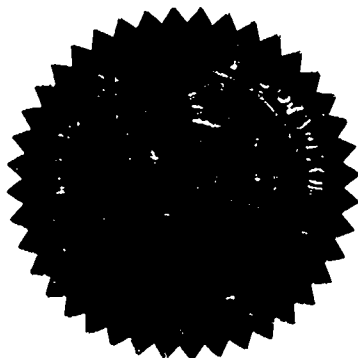
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

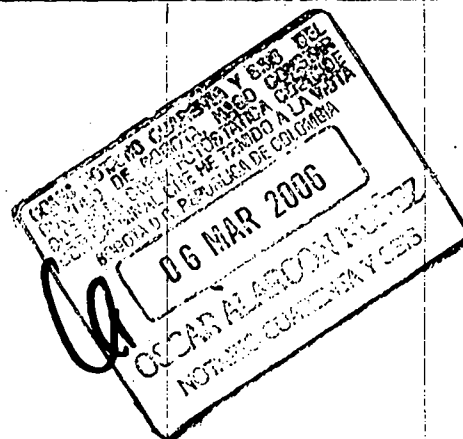
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso, 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

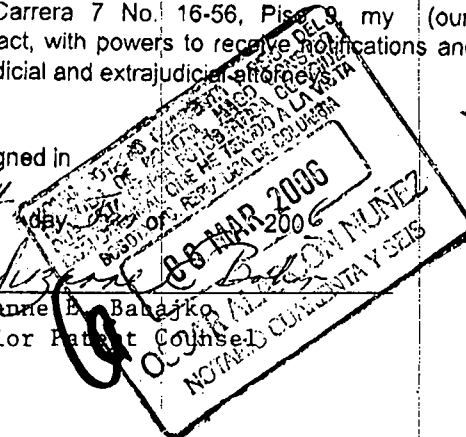
To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this

Signature

Name
TitleSuzanne B. Bajak
Senior Patent Counsel

263

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de
personalmente compareció ante mí de

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

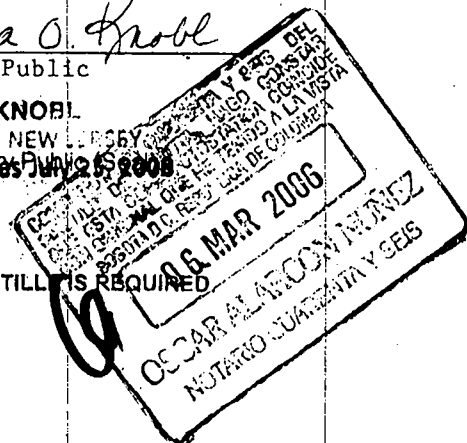
On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me

Suzanne E. Babajko

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 25, 2008



LEGALIZATION BY APOSTILL IS REQUIRED

269

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en **Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.**

APOSTILLA

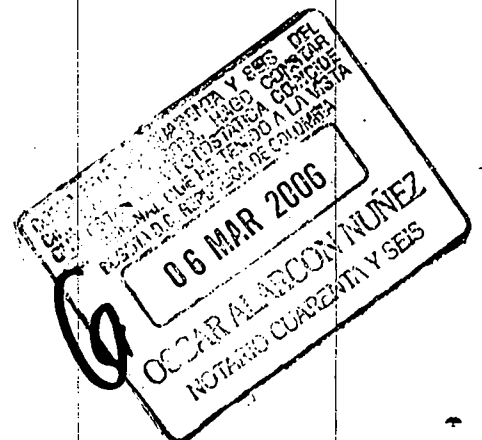
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
9. SELLO/TIMBRE:
10. FIRMA

(Firma)





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

265

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro															
Clase de oficina:		Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795						
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía															
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.															
Datos del inscrito															
Apellidos y nombres completos															
CASTRO DUQUE RAMIRO															
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)										
C.C.No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO										
Datos de la defunción															
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía															
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.															
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción									
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.		
Presunción de muerte										Fecha de la sentencia					
Juzgado que profiere la sentencia										Año		Mes		Día	
Documento presentado										Nombre y cargo del funcionario					
Autorización Judicial		Certificado Médico		X		ANDRES DIAZ CAMPOS.-				R.M.No. 79982662					
Datos del denunciante										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
EDGAR DAVID REGINO II.										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)					Firma										
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA					Firma										
Primer testigo										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)										Firma					
Segundo testigo										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)										Firma					
Fecha de inscripción				Nombre y firma del funcionario que autoriza											
Año	2	0	0	4	Mes	1	1	Día	0	2	BLANCA LUCIA GONZALEZ RESTREPO				
PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS					
MERCEDES DUQUE.										ESPACIO PARA NOTAS					

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

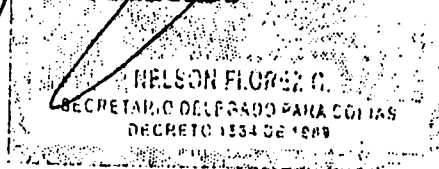
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004.....

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO



Folio 127

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-129358

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 559

DE FECHA **30 DE DICIEMBRE DEL 2005**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **28 DE MARZO DEL 2006**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO X

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



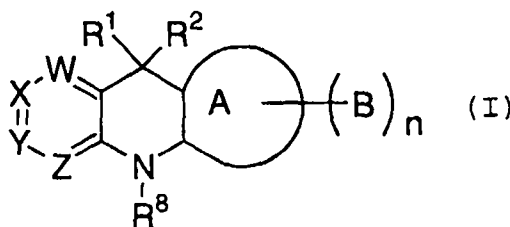
(43) International Publication Date
26 April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/29037 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 471/00 APJ9, 3314 Old Capitol Trail, Wilmington, DE 19808 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/28824
- (22) International Filing Date: 19 October 2000 (19.10.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/160,329 19 October 1999 (19.10.1999) US
60/226,171 17 August 2000 (17.08.2000) US
- (71) Applicant: DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY [US/US]; Chestnut Run Plaza, 974 Centre Road, Wilmington, DE 19805 (US).
- (72) Inventors: JOHNSON, Barry, L.; 404 East Christian Street, Wilmington, DE 19804 (US). PATEL, Mona; 111 Scotts Way, Buckingham Green, Wilmington, DE 19810 (US). RODGERS, James, D.; 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350 (US). WANG, Haisheng; Apartment
- (74) Agent: VAN ATTEN, Mary, K.; Du Pont Pharmaceuticals Company, Legal Patent Records Center, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).
- (81) Designated States (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, VN, ZA.
- (84) Designated States (*regional*): 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).
- Published:**
— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS



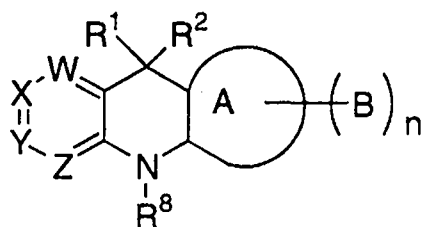
(57) Abstract: The present invention relates to tricyclic compounds of formula (I) or stereoisomeric forms, stereoisomeric mixtures, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, which are useful as inhibitors of HIV reverse transcriptase, and to pharmaceutical compositions and diagnostic kits comprising the same, and methods of using the same for treating viral infection or as an assay standard or reagent.

It is another object of the present invention to provide pharmaceutical compositions with reverse transcriptase inhibiting activity comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

It is another object of the present invention to provide novel tricyclic compounds for use in therapy.

It is another object of the present invention to provide the use of novel tricyclic compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection.

These and other objects, which will become apparent during the following detailed description, have been achieved by the inventors' discovery that compounds of formula (I):

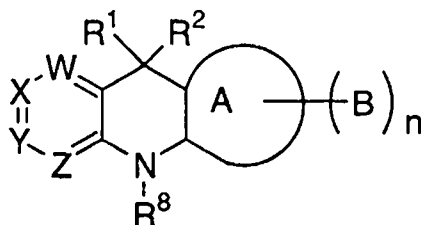


(I)

wherein R¹, R², R⁸, n, A, B, W, X, Y, and Z are defined below, including any stereoisomeric form, mixtures of stereoisomeric forms, complexes, prodrug forms or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, are effective reverse transcriptase inhibitors.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

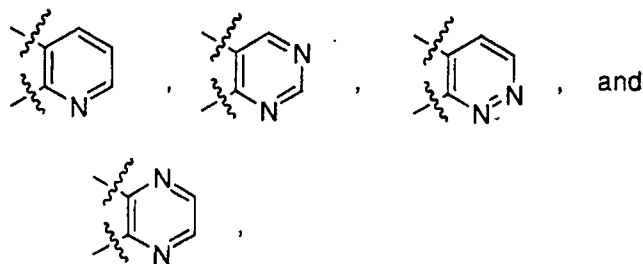
[1] Thus, in a first embodiment, the present invention provides a novel compound of formula (I):



(I)

or a stereoisomeric form, mixtures of stereoisomeric forms, complexes, prodrug forms or pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:
 5 n is selected from 0, 1, 2 and 3;

A is a ring selected from the group:



10

wherein a ring nitrogen in ring A may optionally be in an N-oxide form;

15 said ring A being substituted with 0-3 B, said substituent B being independently selected from the group C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxy, -S-C₁₋₄alkyl, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN, and -NR⁵R^{5a};

20 W is N or CR³;

X is N or CR^{3a};

Y is N or CR^{3b};

25

Z is N or CR^{3c};

provided that if two of W, X, Y, and Z are N, then the remaining are other than N;

5

R¹ is selected from the group C₁₋₃ alkyl substituted with 0-7 halogen, and cyclopropyl substituted with 0-5 halogen;

10 R² is selected from the group -R^{2c}, -OH, -CN, -OR^{2c},
 -OCHR^{2a}R^{2b}, -OCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -O(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b},
 -OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂,
 -OCHR^{2a}C≡C-R^{2b}, -SR^{2c}, -SCHR^{2a}R^{2b}, -SCH₂CHR^{2a}R^{2b},
 -S(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}, -SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂,
 15 -SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -SCHR^{2a}C≡C-R^{2b}, -NR^{2a}R^{2c},
 -NHCHR^{2a}R^{2b}, -NHCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -NH(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b},
 -NHCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -NHCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, and
 -NHCHR^{2a}C≡C-R^{2b};

20 R^{2a} is selected from the group H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
 and CH₂CH₂CH₃;

R^{2b} is H or R^{2c};

25 R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
 0-3 R^{3f}, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-3 R⁴, C₂₋₅
 alkenyl substituted with 0-2 R⁴, C₂₋₅ alkynyl
 substituted with 0-1 R⁴, C₃₋₆ cycloalkyl
 substituted with 0-2 R^{3d}, phenyl substituted with
 30 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system
 containing 1-3 heteroatoms selected from the group
 O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d};

alternatively, the group $-NR^{2a}R^{2c}$ represents a 4-7
membered cyclic amine, wherein 0-1 carbon atoms are
replaced by O or NR^5 ;

5

R^3 is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4}
alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$,
 $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring
containing 1-4 heteroatoms selected from the group
O, N, and S;

10

R^{3a} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4}
alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$,
 $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring
containing 1-4 heteroatoms selected from the group
O, N, and S;

15

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

20

R^{3b} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4}
alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and
 $-SO_2NR^5R^{5a}$;

25

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-OCH_2O-$;

R^{3c} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4}
alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and
 $-SO_2NR^5R^{5a}$;

30

alternatively, R^{3b} and R^{3c} together form $-OCH_2O-$;

5 R^{3d} , at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4} alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

10 R^{3e} , at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4} alkoxy, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

15 R^{3f} , is selected from the group group H, F, Cl, Br, I, $-OH$, $-O-R^{11}$, $-O-C_{3-10}$ carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} , $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}alkyl$, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

20 R^4 is selected from the group H, F, Cl, Br, I, $-OH$, $-O-R^{11}$, $-O-C_{3-10}$ carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} , $-OS(O)_2C_{1-4}alkyl$, $-NR^{12}R^{12a}$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^{3e} , C_{3-10} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} , phenyl substituted with 0-5 R^{3e} , and a 5-10 membered heterocyclic system
25 containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e} ;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H and C_{1-4} alkyl;

30

alternatively, R⁵ and R^{5a}, together with the nitrogen to which they are attached, combine to form a 5-6 membered ring containing 0-1 O or N atoms;

5 R⁶ is selected from the group H, OH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, and NR⁵R^{5a};

R⁷ is selected from the group H, C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy;

10

R⁸ is selected from the group H, (C₁₋₆ alkyl)carbonyl, C₁₋₆ alkoxyalkyl, (C₁₋₄ alkoxy)carbonyl, C₆₋₁₀ aryloxyalkyl, (C₆₋₁₀ aryl)oxycarbonyl, (C₆₋₁₀ aryl)methylcarbonyl, (C₁₋₄ alkyl)carbonyloxy(C₁₋₄ alkoxy)carbonyl, C₆₋₁₀ arylcarbonyloxy(C₁₋₄ alkoxy)carbonyl, C₁₋₆ alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenyl(C₁₋₄ alkoxy)carbonyl, and (C₁₋₆ alkyl substituted with NR⁵R^{5a})carbonyl; and

20 R¹⁰ is selected from the group C₁₋₄ alkyl and phenyl

R¹¹ is selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkyl substituted with C₃₋₆cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ cycloalkyl;

25

R¹² and R^{12a} are independently selected from H, C₁₋₆ alkyl, and C₃₋₆ cycloalkyl;

alternatively, R¹² and R^{12a} can join to form 4-7 membered ring; and

30

R¹³ is selected from the group H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, -O-C₂₋₆ alkenyl, -O-C₂₋₆ alkynyl, NR¹²R^{12a}, C₃₋₆carbocycle, and -O-C₃₋₆carbocycle.

5

[2] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I) as set forth above, wherein:

10 R¹ is selected from the group C₁₋₃ alkyl substituted with 1-7 halogen, and cyclopropyl;

R² is selected from the group -R^{2c}, -OH, -CN, -OR^{2c}, -OCHR^{2a}R^{2b}, -OCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -O(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b},
15 -OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}, -OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}, -OCHR^{2a}C≡CR^{2b}, -NR^{2a}R^{2c}, -SR^{2c}, -SCHR^{2a}R^{2b}, -SCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -SCHR^{2a}CH=CHR^{2b}, -SCHR^{2a}CH=CHR^{2c}, and -SCHR^{2a}C≡CR^{2b};

R^{2a} is selected from the group H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
20 and CH₂CH₂CH₃;

R^{2b} is H or R^{2c};

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
25 0-3 R^{3f}, C₁₋₅ alkyl substituted with 0-3 R⁴, C₂₋₅ alkenyl substituted with 0-2 R⁴, C₂₋₅ alkynyl substituted with 0-1 R⁴, C₃₋₆ cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, and phenyl substituted with 0-2 R^{3d};

30

R³ and R^{3a}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄

alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-\text{CN}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, and a 5-6 membered
heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms
selected from the group O, N, and S;

5

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^{3b} and R^{3c} , at each occurrence, are independently
selected from the group H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4}
alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-\text{CN}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, and $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

10

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, $-\text{OH}$,
 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{3-5}$ carbocycle substituted with 0-
2 R^{3e} , $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$, C_{1-4} alkyl
substituted with 0-2 R^{3e} , C_{3-5} carbocycle
substituted with 0-2 R^{3e} , phenyl substituted with
0-5 R^{3e} , and a 5-6 membered heterocyclic system
containing 1-3 heteroatoms selected from the group
O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e} ;

20

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H,
 CH_3 and C_2H_5 ;

25

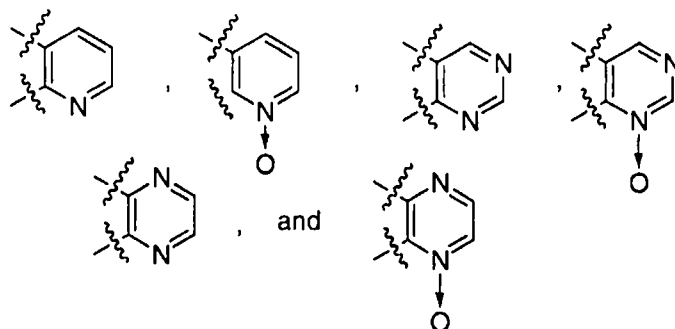
R^6 is selected from the group H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 ,
 OC_2H_5 , and NR^5R^{5a} ; and

R^7 is selected from the group CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 ,
 OC_2H_5 , and $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

30

[3] In an alternative embodiment the present invention also provides compounds of formula (I) as described above, wherein:

5 ring A is selected from



R^1 is selected from the group CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CF_2CH_3 and cyclopropyl;

10

R^2 is selected from the group $-R^{2c}$, $-OH$, $-CN$, $-OR^{2c}$, $-OCHR^{2a}R^{2b}$, $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$, $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$, and $-NR^{2a}R^{2c}$;

15 R^{2a} is selected from the group H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, and $CH_2CH_2CH_3$;

R^{2b} is H or R^{2c} ;

20 R^{2c} is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f} , C_{1-3} alkyl substituted with 0-3 R^4 , C_{2-3} alkenyl substituted with 0-2 R^4 , C_{2-3} alkynyl substituted with 0-1 R^4 , and C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d} ;

25

R^3 , R^{3a} , R^{3b} , and R^{3c} , at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-3}

alkyl, OH, C₁₋₃ alkoxy, F, Cl, Br, I, NR⁵R^{5a}, NO₂, -
CN, C(O)R⁶, NHC(O)R⁷, and NHC(O)NR⁵R^{5a};

alternatively, R³ and R^{3a} together form -OCH₂O-;

5

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from
the group H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, F,
Cl, -NR⁵R^{5a}, -C(O)R⁶, and -SO₂NR⁵R^{5a};

10 R^{3f} is selected from the group group H, F, Cl, Br, -OH,
-O-R¹¹, -O-cyclopropyl substituted with 0-2 R^{3e}, -
O-cyclobutyl substituted with 0-2 R^{3e}, -O-phenyl
substituted with 0-2 R^{3e}, -O(CO)-R¹³, -OS(O)₂C₁₋₄
alkyl, -NR¹²R^{12a}, -C(O)R¹³, -NHC(O)R¹³, -NH₂SO₂R¹⁰,
15 and -SO₂NR¹²R^{12a};

R⁴ is selected from the group H, Cl, F, -OH,
-O-C₁₋₆alkyl, -O-C₃₋₁₀ carbocycle substituted with
0-2 R^{3e}, -OS(O)₂C₁₋₄alkyl, -NR¹²R^{12a} C₁₋₄ alkyl
20 substituted with 0-1 R^{3e}, C₃₋₅ carbocycle
substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with
0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system
containing 1-3 heteroatoms selected from the group
O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e};

25

R⁵ and R^{5a} are independently selected from the group H,
CH₃ and C₂H₅;

R⁶ is selected from the group H, OH, CH₃, C₂H₅, OCH₃,
30 OC₂H₅, and NR⁵R^{5a}; and

R⁷ is selected from the group CH₃, C₂H₅, OCH₃, and OC₂H₅;

R¹¹ is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, pentyl, hexyl, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, -CH₂-cyclopropyl, and cyclopropyl;

5

R¹² and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, pentyl, and cyclopropyl;

10 R¹³ is selected from the group H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, pentyl, hexyl, C₁₋₆ haloalkyl, methoxy, ethoxy, propoxy, i-propoxy, butoxy, NR¹²R^{12a}, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropoxy, and cyclobutoxy.

15

[4] Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) as described above, wherein:

R¹ is CF₃, CF₂CH₃, or CHF₂;

20

R² is selected from the group -R^{2c}, -OH, -CN, -OCH₂R^{2b}, -OCH₂CH₂R^{2b}, -OCH₂CH=CHR^{2b}, -OCH₂C≡CR^{2b}, and -NR^{2a}R^{2c};

25 R^{2b} is H or R^{2c};

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C₁₋₃ alkyl substituted with 0-3 R⁴, C₂₋₃ alkenyl substituted with 1 R⁴, and C₂₋₃ alkynyl substituted with 1 R⁴;

30

R³, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C₁₋₃

alkyl, OH, C₁₋₃ alkoxy, F, Cl, NR⁵R^{5a}, NO₂, -CN,
C(O)R⁶, NHC(O)R⁷, and NHC(O)NR⁵R^{5a};

alternatively, R³ and R^{3a} together form -OCH₂O-;

5

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from
the group CH₃, -OH, OCH₃, OCF₃, F, Cl, and -NR⁵R^{5a};

R^{3f}, is selected from the group group H, F, Cl, -OH,
10 -O-R¹¹, -O(CO)-R¹³, -OS(O)₂C₁₋₄alkyl, -NR¹²R^{12a}, and
-NHC(O)NR¹²R^{12a};

R⁴ is selected from the group H, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃,
cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-
15 cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl
substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with
0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system
containing 1-3 heteroatoms selected from the group
O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the
20 heterocyclic system is selected from the group
2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl,
3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl,
2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl,
morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, and
25 piperazinyl;

R⁵ and R^{5a} are independently selected from the group H,
CH₃ and C₂H₅;

30 R⁶ is selected from the group H, OH, CH₃, C₂H₅, OCH₃,
OC₂H₅, and NR⁵R^{5a}; and

R⁷ is selected from the group CH₃, C₂H₅, OCH₃, and OC₂H₅.

[5] Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) as described above, wherein:

5 n is 0 or 1;

ring A is optionally in an N-oxide form;

R¹ is CF₃, CHF₂, or CF₂CH₃;

10

R² is selected from the group -R^{2c}, -OR^{2c}, -OH, -CN, -OCH₂R^{2b}, -OCH₂CH₂R^{2b}, -OCH₂C=C-R^{2b}, -OCH₂C≡C-R^{2b}, -NR^{2a}R^{2c}, -SR^{2c}, -SCH₂R^{2b}, -SCH₂CH₂R^{2b}, -SCH₂CH=CHR^{2b}, and -SCH₂C≡CR^{2b};

15

R^{2b} is H or R^{2c};

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, ethyl substituted with 0-3 R⁴, propyl substituted with 0-2 R⁴, ethenyl substituted with 0-2 R⁴, 1-propenyl substituted with 0-2 R⁴, 2-propenyl substituted with 0-2 R⁴, ethynyl substituted with 0-2 R⁴, 1-propynyl substituted with 0-2 R⁴, 2-propynyl substituted with 0-2 R⁴, and cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3d};

20

25

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group CH₃, -OH, OCH₃, OCF₃, F, Cl, and -NR⁵R^{5a};

30 R^{3f}, is selected from the group group H, F, Cl, -OH, -O-R¹¹, -O(CO)-R¹³, -OS(O)₂C₁₋₄alkyl, -NR¹²R^{12a}, and -NHC(O)NR¹²R^{12a};

R⁴ is selected from the group H, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃,
cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-
cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl
substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with
5 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system
containing 1-3 heteroatoms selected from the group
O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the
heterocyclic system is selected from the group
2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl,
10 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl,
2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl,
morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, and
piperazinyl;

15 R⁵ and R^{5a} are independently selected from the group H,
CH₃ and C₂H₅;

R⁶ is selected from the group H, OH, CH₃, C₂H₅, OCH₃,
OC₂H₅, and NR⁵R^{5a};

20

R⁷ is selected from the group CH₃, C₂H₅, OCH₃, and OC₂H₅;

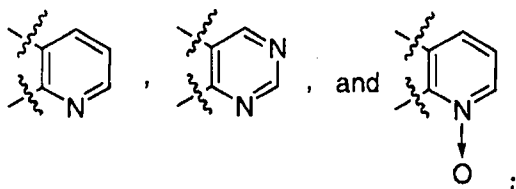
R⁸ is H.

25 [6] Another embodiment of the present invention include
compounds of formula (I) as described above,
wherein:

n is selected from 0 or 1;

30

A is selected from



B is selected from methyl, ethyl, propyl, -OH, Cl, Br,
-S-CH₃,

5

W is CR³;

X is CR^{3a};

10

Y is CR^{3a};

Z is N or CR^{3a};

15

R¹ is selected from CF₃, CHF₂, and CF₂CH₃;

R² is selected from -R^{2c}, -OH, -CN, -OR^{2c}, -OCH₂C=C-R^{2b},
-OCH₂C≡C-R^{2b}, and -NR^{2a}R^{2c};

R^{2a} is H;

20

R^{2b} is H;

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
0-3 R^{3f}, ethyl substituted with 0-3 R⁴, propyl
25 substituted with 0-3 R⁴, i-propyl substituted with
0-3 R⁴, butyl substituted with 0-3 R⁴, 1-propenyl
substituted with 0-2 R⁴, 2-propenyl substituted
with 0-2 R⁴, 1-propynyl substituted with 0-2 R⁴,
2-propynyl substituted with 0-2 R⁴;

30

R³ is H;

R^{3a} is H, F, Cl, or Br;

5 R^{3b} is H;

R^{3c} is H;

10 R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group H, methyl, and ethyl, -OH, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, F, Cl, Br, I, -NR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁵R^{5a}, -NHSO₂R¹⁰, and -SO₂NR⁵R^{5a};

15 R^{3f} is selected from H, F, Cl, OH, -OR¹¹, -OSO₂methyl, -NR¹²R^{12a}, and -NHC(O)NR⁵R^{5a};

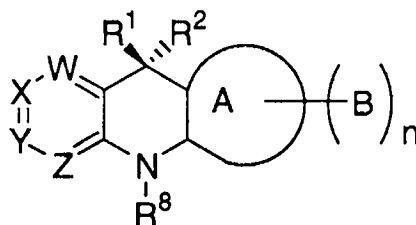
20 R⁴ is selected from H, F, -OH, -O-i-propyl, -OS(O)₂CH₃, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl, N-morpholinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, N2-methyl-N1-piperidinyl, N-piperidinyl, N-pyrrolidinyl, and N-piperazinyl;

25 R⁸ is H;

R¹¹ is selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, CH₂cyclopropyl, and cyclopropyl; and

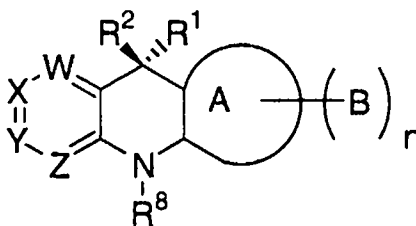
30 R¹² and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, and cyclopropyl.

[7] Another embodiment of the present invention includes those compounds wherein the compound is of formula (Ic):



(Ic)

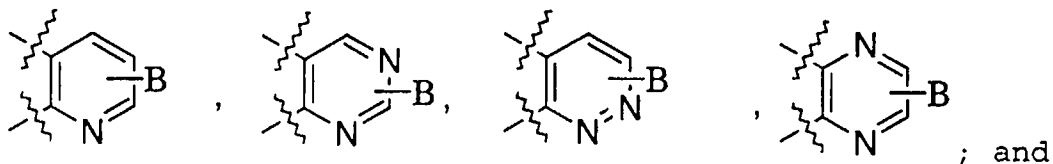
[8] Another embodiment of the present invention includes those compounds wherein the compound is of formula (Id):



(Id)

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

ring A is selected from:

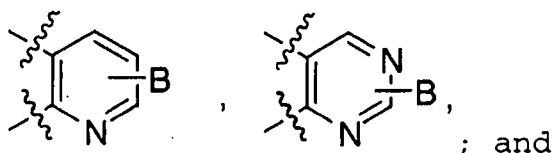


ring A is optionally in an N-oxide form.

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

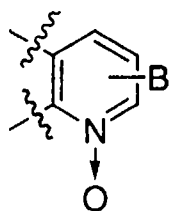
ring A is selected from:

5

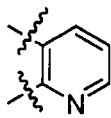


ring A is optionally in an N-oxide form.

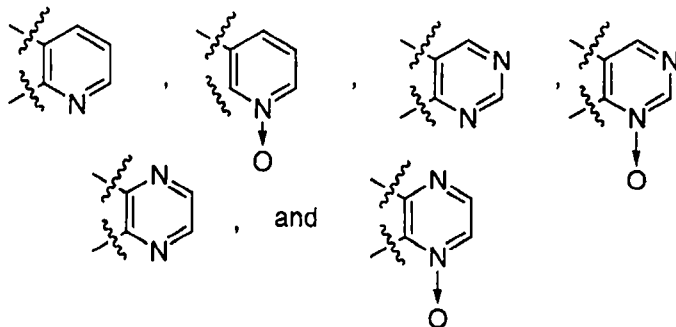
10 In another embodiment, the present invention provides ring A is



15 In another embodiment, the present invention provides ring A is



In another embodiment, the present invention provides ring A is



20

In another embodiment, the present invention provides the N on ring A is in the N-oxide form.

5 In another embodiment, the present invention provides the N on ring A is not in the N-oxide form.

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:
10

W is CR^3 ;

X is CR^{3a} ;

15 Y is CR^{3b} ; and

Z is CR^{3c} .

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:
20

W is CR^3 ;

X is CR^{3a} ;

25 Y is CR^{3b} ; and

Z is selected from N and CR^{3c} .

30 Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

R^2 is selected from the group $-R^{2c}$, $-OH$, $-CN$, $-OR^{2c}$,
 $-OCHR^{2a}R^{2b}$, $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-O(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$,
 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$, $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$,
 $-NR^{2a}R^{2c}$, $-SR^{2c}$, $-SCHR^{2a}R^{2b}$, $-SCH_2CHR^{2a}R^{2b}$,
5 $-SCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$, $-SCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$, and $-SCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$.

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

10 R^2 is selected from the group $-R^{2c}$, $-OH$, $-CN$, $-OR^{2c}$,
 $-OCHR^{2a}R^{2b}$, $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$,
 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$, $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$, and $-NR^{2a}R^{2c}$.

Another embodiment of the present invention include
15 compounds of formula (I) wherein:

R^2 is selected from the group $-R^{2c}$, $-OR^{2c}$, $-OCHR^{2a}R^{2b}$,
 $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$, $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$,
 $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$, and $-NR^{2a}R^{2c}$.

20

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
25 0-3 R^{3f} , C_{1-5} alkyl substituted with 0-3 R^4 , C_{2-5}
alkenyl substituted with 0-2 R^4 , C_{2-5} alkynyl
substituted with 0-1 R^4 , C_{3-6} cycloalkyl
substituted with 0-2 R^{3d} , and phenyl substituted
with 0-2 R^{3d} .

30

Another embodiment of the present invention include compounds of formula (I) wherein:

R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
0-3 R^{3f}, C₁₋₃ alkyl substituted with 0-3 R⁴, C₂₋₃
alkenyl substituted with 1 R⁴, and C₂₋₃ alkynyl
5 substituted with 1 R⁴.

Another embodiment of the present invention include
compounds of formula (I) wherein:

10 R^{2c} is selected from the group methyl substituted with
0-2 R^{3f}, ethyl substituted with 0-3 R⁴, propyl
substituted with 0-2 R⁴, ethenyl substituted with
0-2 R⁴, 1-propenyl substituted with 0-2 R⁴,
2-propenyl substituted with 0-2 R⁴, ethynyl
15 substituted with 0-2 R⁴, 1-propynyl substituted
with 0-2 R⁴, 2-propynyl substituted with 0-2 R⁴,
and cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3d}.

Another embodiment of the present invention include
20 compounds of formula (I) wherein:

R⁴ is selected from the group H, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃,
cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-
cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl
25 substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with
0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system
containing 1-3 heteroatoms selected from the group
O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the
heterocyclic system is selected from the group
30 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl,
3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl,
2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.,

Abogado
259 JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

ASUNTO	Radicaci3n	04-068142
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	4702
	Folios	29

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US03/01604		
Fecha de Presentaci3n Internal.	Enero 16 de 2003		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

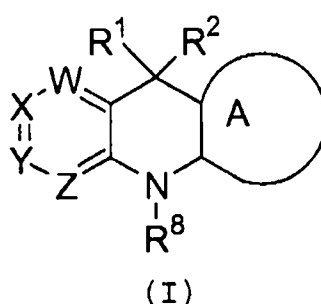
- 1.1. Descripci3n: Folios: 53 a 161 (como se radic3 inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 162 a 181 (como se radic3 inicialmente)
- 1.3. Prioridad: US No. 60/349,641 del 18 de Enero de 2002

2. Objeto de la invenci3n

- T3tulo de la solicitud: " COMPUESTOD DE 2-PIRIMIDONA TRICICLICA
UTILES COMO INHIBIDORES DE LA
TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH"

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

- **Reivindicaciones** de la 1 a la 9 y 19: Compuesto de fórmula (I):



- **Reivindicación 10:** Composición farmacéutica
- **Reivindicaciones** de la 11 a la 16: Métodos de tratamiento
- **Reivindicación 17:** Equipo farmacéutico útil, caracterizado porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de:
 - ✓ Un compuesto de fórmula (I)
 - ✓ Un compuesto seleccionado de un grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la proteasa del VIH, en uno o más recipientes estériles
- **Reivindicación 18:** Uso

El **problema planteado en esta solicitud es la necesidad** de encontrar compuestos de pirimidona tricíclica, los cuales son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

Para **solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta** un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica y un equipo farmacéutico del mismo.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la **IPC: A61K 31/53**

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

- En el folio 140 de la descripción, se hace alusión a "... que un número de compuestos de la presente invención muestran una $K_i \leq 10 \mu\text{M}$, con lo cual se confirma la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, efectivos".; sin embargo no se aportan los datos de resultados de los compuestos ensayados específicamente que permitan verificar dicha conclusión.

- El capítulo descriptivo no es explícito ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

De conformidad con las consideraciones anteriormente expuestas, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad en la solicitud de patente.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las **Reivindicaciones** de la 1 a la 9 y 19: reivindican un compuesto de fórmula (I); realizadas las sustituciones de los radicales $R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^4, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{12a}, R^{13}, R^a, R^b, A, P, Q, W, X, Y$ y Z , en la misma, se encuentra por ejemplo: “... cicloalquilo, halógeno, heterocíclico, arilcarboniloxi, amino, aldehído, nitrógeno, anillos heteroarómicos, alquilo, alcoxi, arilo, oxicarbonilo, fenilo, grupos sulfa, ...” son compuestos resultantes de la fórmula (I) alifáticos, aromáticos, heterocíclicos, sustituidos y/o no sustituidos, no definiendo inequívocamente el alcance de la invención y ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I).
- En la **Reivindicación 7**: se está definiendo un anillo distinto a los presentados en la reivindicación 1, por tanto siendo esta dependiente de la uno, el mismo no correspondería al compuesto de fórmula (I).
- En la **Reivindicación 8**: El compuesto de fórmula (Ic), no corresponde al presentado originalmente. Hacer la aclaración pertinente.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.

4. **Unidad de invención** (artículo 25 D 486)

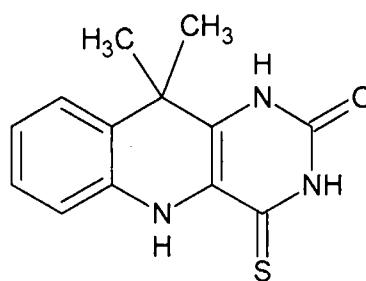
1. Se considera que las partes que conforman el “Equipo farmacéutico útil” reivindicado, en la **reivindicación 17**; no poseen una relación técnica entre sí, que las haga dependientes una parte de la otra para poder coexistir y ser consideradas como un solo concepto inventivo. Ya que el “Equipo farmacéutico útil” puede estar conformado por diversos grupos de invención como el envase, el empaque, las instrucciones, compuestos varios, los medios de dosificación dependiendo de estos, , etc. Por tal razón se considera que el “Equipo farmacéutico útil” no tiene unidad de invención.

En consecuencia esta Oficina recomienda que la reivindicación antes mencionada, la cual no guarda unidad de invención en sí misma sea eliminada del alcance de la invención.

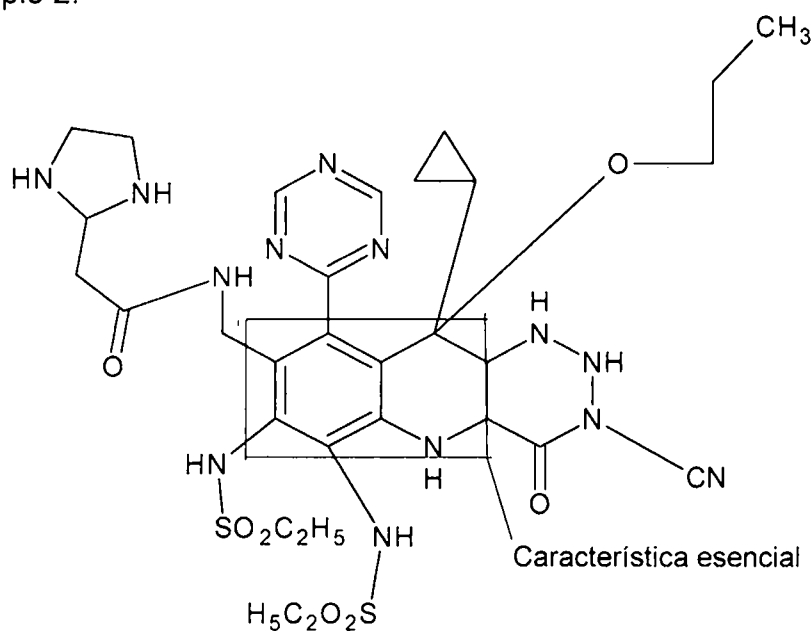
2. Con base a las **reivindicaciones** de la **1** a la **9** y la **19**, la característica esencial de la fórmula (I) no puede definir de forma inequívoca el concepto común inventivo que une a todas las modalidades que define la solicitud en su capítulo reivindicatorio, ya que al incluirse términos tan amplios y poco específicos dentro de la definición de los radicales: $R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^4, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{12a}, R^{13}, R^a, R^b, A, P, Q, W, X, Y$ y Z , en la fórmula (I); es posible obtener compuestos estructuralmente más complejos que aquellos que se definen al amparo de la fórmula (I). En consecuencia, se puede observar que de la fórmula (I) no se puede definir de forma inequívoca, el concepto común inventivo que une a todas las modalidades que define la solicitud en su capítulo reivindicatorio

Para ilustrar este hecho, esta dependencia procedió a efectuar las sustituciones correspondientes sobre el anillo de la fórmula (I) -característica esencial de la invención – encontrando los siguientes compuestos, que aunque tengan el mismo núcleo, cada una le dará una posible actividad diferente, teniendo en cuenta la gran posibilidad de sustituciones; estos son algunos ejemplos, los cuales contienen:

Ejemplo 1:



Ejemplo 2:



En consecuencia, se sugiere al solicitante, escoger los grupos de invención que desee proteger de manera clara, concisa e inequívoca, los cuales deben estar sustentados plenamente en la descripción y los mismos deben corresponder a los utilizados en los resultados obtenidos de los ensayos de actividad realizados a los mismos y así poder evaluar la patentabilidad de la materia y su contribución al estado de la técnica.

5. **Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486 literal d)

Las **Reivindicaciones** de la **11** a la **16** reclaman **METODOS DE TRATAMIENTO**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, estos **NO** se consideran para protección por patente.

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

La **Reivindicación 18** reclama **USO**, y de acuerdo con la legislación Colombiana, el uso reclamado **NO** se considera para protección por patente.

7. **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: **Enero 18 de 2002**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

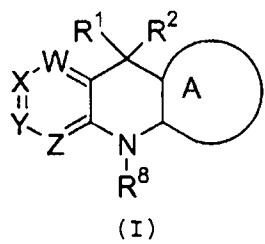
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/29037	TRICYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	Abril 26 de 2001

8. **Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

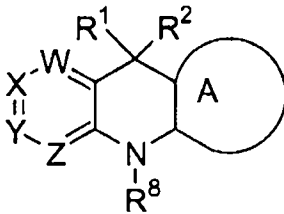
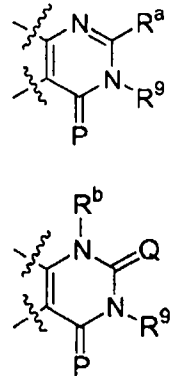
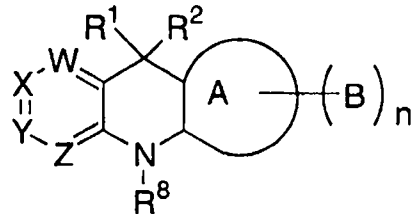
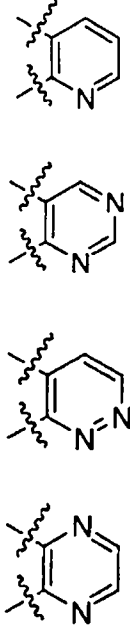
8.1 **Nivel inventivo** (artículo 18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicaciones** de la **1** a la **9** y **19**: Compuesto de fórmula (I):



- **Reivindicación 10**: Composición farmacéutica

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-068142	D1= WO 01/29037
1. Un compuesto de fórmula (I):  (I) En donde: W= N ó CR³ X= N ó CR^{3a} Y= N ó CR^{3b} Z= N ó CR^{3c} R³ = Hidrógeno R^{3a}= Hidrógeno R^{3b}= Hidrógeno R^{3c}= Hidrógeno R¹= Alquilo de C1-4 sustituido con átomos de halógeno, de 0 a 9 R²= Metilo, sustituido con R^{3f} R^{3f}= -O R¹¹ R¹¹= Alquilo de C1-6 A= Es un anillo seleccionado de:  En donde: P= Oxígeno o Azufre Q= Oxígeno o NH R^a= Hidrógeno R^b= Hidrógeno R⁹= Hidrógeno	1. Un compuesto de fórmula (I):  (I) En donde: W= N ó CR³ X= N ó CR^{3a} Y= N ó CR^{3b} Z= N ó CR^{3c} R³ = Hidrógeno R^{3a}= Hidrógeno R^{3b}= Hidrógeno R^{3c}= Hidrógeno R¹= Alquilo de C1-3 sustituido con átomos de halógeno, de 0 a 7 R²= -R^{2c} R^{2c}= Metilo, sustituido con 0-3 R^{3f} R^{3f}= -OR¹¹ R¹¹= Alquilo de C1-6 A= Es un anillo seleccionado de:  En donde: Un Nitrógeno del anillo A puede estar opcionalmente sustituido en forma de N-óxido y el mismo anillo A, esta sustituido con 0-3 B, y; B= Alquilo C1-4, -OH, alcoxi C1-4, -S-C1-4 alquilo, OCF3, CF3, F, Cl, Br, I, -NO2, -CN y NR5R5a n= esta seleccionado de 0, 1, 2 y 3 Págs. De la 6 a la 26 del Documento.

Compuesto de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un Compuesto de fórmula (I), el cual es una 2-pirimidona tricíclica; el **documento del estado de la técnica más cercano** es **D1**, ya que divulga compuestos de fórmula (I), los cuales son Naftiridinas condensadas los cuales son compuestos tricíclicos, efectivos como inhibidores de la transcriptasa inversa.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en el anillo A se encuentra un grupo ceto; los cuales ya se encuentran sugeridos en **D1**. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en este documento y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los compuestos de 2-pirimidona tricíclica correspondientes a ésta solicitud, de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de estos compuestos, los cuales son usados como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención **no puede definirse**; el problema planteado en la solicitud, en encontrar compuestos de pirimidona tricíclica, los cuales sean útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, ya que se encuentran compuestos en el estado del arte que presentan la misma actividad y los mismos también son compuestos tricíclicos.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio y sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva**, sugerir sustituyentes teniendo en cuenta los compuestos de **D1**.

Como resultado de lo anterior se considera que, el **Compuesto de fórmula (I)** y sus respectivas **Composiciones farmacéuticas, Carecen de Nivel Inventivo**; ya que éstos son **alternativos** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/29037	De la 1 a la 10 y 19	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 ABR. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 856	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------------	--

voedB