

**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1

SOLICITUD DE :

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE

Nombre: NIKEM RESEARCH S.R.L.
Dirección: Vía Zambelletti 25, I-20021
BARANZATE DI BOLLATE, ITALIA
Nacionalidad o Domicilio: ITALIA
Lugar de Constitución: ITALIA
Teléfono:
Fax: E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual:
Número:

3

**REPRESENTANTE
O
APODERADO**

Nombre: DORA MARIA GOMEZ DIAZ
Dirección: CARRERA 7 No. 32 - 85 OFICINA 501
Teléfono: 2859058 - 2452462
Fax: 2859919
E-mail: gerencia@gomezydiaz.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual:
Número: 52.145.354 Bogotá
T.P.: 95.718 C.S. de la J.

4

NUMERO DE EXPEDIENTE:

05096675

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

En la solicitud internacional, que fue publicada, se presentaron unos errores tipográficos en la publicación PCT en la parte concerniente a unas fórmulas que están contenidas en los CLAIMS (reivindicaciones), páginas 31 y 32, que estamos ahora enmendando, para lo cual se adjunta el nuevo capítulo reivindicatorio en esta fase nacional.

6

Comprobante de pago No. 05 - 73,045

Fecha SEPTIEMBRE 21 DE 2004

7

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa. \$91.000.00

☐

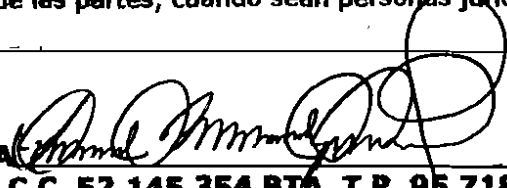
Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: DORA MARIA GOMEZ DIAZ

FIRMA: 
C.C. 52.145.354 BTA T.P. 95.718

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 05096675 00000001 Folios: 18
 Fecha (AMB): 2005-09-28 08:46:57
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 73.045
 FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DORA MARIA GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31558924	21/09/2005	91.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91.000.00
		TOTAL :	\$ 91.000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

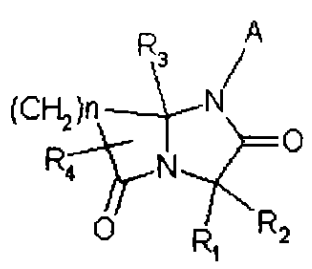
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CLAIMS

1. Compounds of the general formula (I)

5

(I)



in which:

A is chosen among carbocyclic aromatic groups, heterocyclic aromatic groups, and arylC₁₋₄alkyl;

R₁ is chosen among:

- 10 - hydrogen,
- arylC₁₋₇alkyl, optionally substituted on the aryl moiety with one or more groups chosen among hydroxy, C₁₋₄alkoxy, halogen, haloC₁₋₄alkyl;
- heterocyclylC₁₋₇alkyl, optionally substituted on the heterocyclyl moiety with one or more groups chosen among C₁₋₄alkyl and hydroxy;
- 15 C₁₋₇ alkyl, optionally interrupted by an oxygen or sulphur atom or optionally substituted at any position by one or more groups chosen among hydroxy, thio, amino, carboxyl, aminocarbonyl, guanidinyI.

R₂ is chosen among hydrogen, C₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl and phenyl;

or else R₁ and R₂, taken together, form a saturated carbocyclic ring containing

- 20 from 3 to 8 carbon atoms;
- R₃ is chosen among hydrogen, C₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl, CONH₂ and COOR₅ in which R₅ is chosen between hydrogen and C₁₋₄alkyl;

R₄ is chosen among hydrogen, C₁₋₄alkyl, aryl, arylC₁₋₄alkyl and heterocyclyl;

n is 2, 3 or 4;

- 25 in the form of a racemic mixture or in the form of enantiomers, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

2. The compounds according to Claim 1, in which: A is phenyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl group, optionally substituted, benzyl or 4-methylbenzyl; R₁ is

hydrogen, C₁₋₄ alkyl, benzyl, -CH₂OH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂COOH, indol(3-yl)methyl; R₂ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl or benzyl; R₃ and R₄ are hydrogen or methyl, and n is 2.

3. The compounds according to Claim 2, in which: A is phenyl optionally substituted; R₁, R₂, R₃ and R₄ are hydrogen; and n is 2.

4. The compounds according to Claims 1-3, in which A is substituted with 1 to 3 substituents chosen among Me, Et, i-Pr, OH, COOEt, COOH, CH₂OH, SO₂NH₂, SO₂Me, OMe, Cl, F, CN and CF₃.

5. The compounds according to Claim 4, in which A is substituted with 1 to 3 substituents chosen among Me, Et, i-Pr, OH, CN, Cl and CF₃.

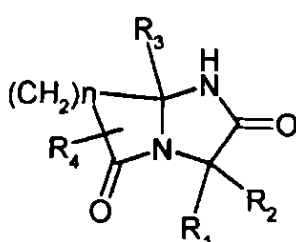
6. The compounds according to Claim 1 or 2, in which said C₁₋₄alkyl group is chosen among Me, Et, i-Pr, i-Bu and cyclopropylmethyl.

7. The compounds according to Claim 1, chosen in the group consisting of:

- 1-Phenyl-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 15 1-*o*-tolyl-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-Thiophen-2-yl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-*m*-Tolyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-*p*-Tolyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 20 1-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Chloro-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 25 1-(3-Methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Cyano-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Chloro-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Hydroxy-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 30 1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Methoxy-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;

- 1-Naphthalen-2-yl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Isopropyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 3-Benzyl-1-phenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 5 3-Methyl-1-phenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 3-Isobutyl-1-phenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Fluoro-5-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 7a-Methyl-1-phenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 10 (S)-1-o-Tolyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- (R)-1-o-Tolyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Ethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Isopropyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 15 4-(2,5-Dioxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-1-yl)-benzoic acid;
- 4-(2,5-Dioxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-1-yl)-benzoic acid ethyl ester;
- 1-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Fluoro-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(4-Cyano-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 20 1-Pyridin-2-yl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-Pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(5-Methylpyridin-2-yl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(2-Cyano-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 1-(3-Fluoro-phenyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione;
- 25 1-Benzyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione.
- 1-(4-methylbenzyl)-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5-dione.

8. A process for the preparation of the compounds of formula (I) as described in Claim 1, comprising the reaction of a compound of formula (II)



(II)

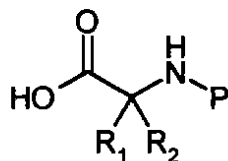
with a compound of formula (III)

A-X

(III)

- 5 in which A, R₁, R₂, R₃, R₄ and n are defined as in Claim 1, and X is a halogen atom, to obtain the desired compounds of formula (I).
9. The process according to Claim 8, in which in the compound of formula (III) X is chosen between bromine and iodine.
10. The process according to Claims 8-9, for the preparation of the compounds
- 10 of formula (I) wherein A is a carbocyclic aromatic group or a heterocyclic aromatic group, optionally substituted, in which the compound of formula (II) is dissolved in an appropriate solvent together with the compound of formula (III) in the presence of a base and of a catalytic amount of a copper salt, at a temperature of between 60°C and 140°C.
- 15 11. The process according to Claim 10, in which said solvent is *N*-methylpyrrolidone, said base is potassium carbonate, said copper salt is copper iodide, and the reaction is conducted at a temperature of 120°C.
12. The process according to Claims 8-9, for the preparation of the compounds of formula (I) wherein A is arylC₁₋₄alkyl, in which the compound of formula (II) is
- 20 dissolved in an appropriate solvent together with the compound of formula (III), in the presence of a suitable base at a temperature between 60°C and 140°C.
13. The process according to claim 12, in which said solvent is chosen among acetonitrile, methylene chloride, acetone, said base is chosen among triethylamine, potassium carbonate, 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine, *N,N*-Diiso-propylethylamine, at a
- 25 temperature of 100°C.
14. The process for the preparation of compounds of formula (I) as described in Claim 1, comprising the following stages:

i) reaction of an aminoacid of formula (IV) or of one of its activated derivatives



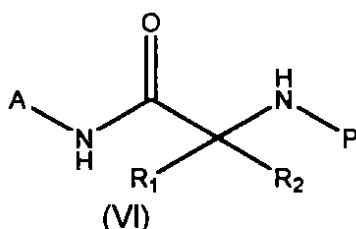
(IV)

with a compound of formula (V)

5 A-NH₂

(V)

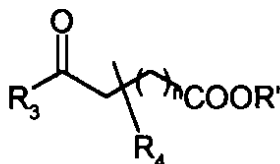
to obtain a compound of formula (VI):



10

in which R₁, R₂ and A are as defined above in Claim 1, and P is H or a suitable protective group;

ii) reaction of the compound of formula (VI) obtained in stage i) with a compound of formula (VII)

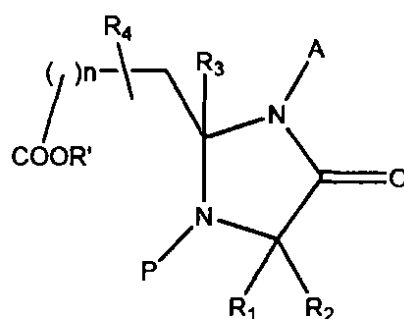


15

(VII)

to obtain a compound of formula (VIII)

20



(VIII)

- 5 in which A, R₁, R₂, R₃, R₄ and n are as defined in Claim 1, P is defined as above, and R' is an alkyl group;
- iii) possible removal of the protective group P by means of hydrogenolysis of the compound of formula (VIII) obtained from stage ii), to obtain the corresponding compound (VIII), in which P is H; and
- 10 iv) cyclization of the compound of formula (VIII), in which P is H coming from stage ii) or from stage iii), to obtain the desired compound of formula (I).
- 15 15. The process according to Claim 14, in which R' is chosen between methyl and *tert*-butyl, and P is chosen between H, benzyl and benzyloxycarbonyl.
16. The process according to Claim 14, in which, in said stage iv), the
- 15 cyclization reaction is carried out by heating the compound (VIII) in the absence of solvent at 120°C and in vacuum conditions, or else by reflux-heating the compound (VIII) in xylene for a time comprised between 4 hours and 3 days.
17. The process according to Claim 14, in which said stage ii) is conducted by reflux-heating the compounds of formula (VI) and (VII) in a protic solvent for a
- 20 time comprised between 2 and 24 hours, possibly in the presence of a base.
18. The process according to Claim 14, in which the reaction described in stage i) is conducted between the acidic chloride of the compound (IV) and the compound (V) in the presence of an inorganic or organic base in a suitable aprotic solvent at a temperature of between -70°C and 50°C.
- 25 19. The process according to Claim 14, in which the reaction of stage i) is conducted by reacting together the compound (IV) and the compound (V) in the

presence of a suitable condensating agent, in an aprotic solvent at a temperature of between -70°C and 50°C.

20. The process according to Claims 18 or 19, in which said temperature is comprised between -10°C and 20°C.

5 21. A pharmaceutical composition comprising as active principle one or more compounds of formula (I) as described in Claim 1, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

22. The pharmaceutical composition according to Claim 21, further comprising vectors, diluents and/or pharmaceutically acceptable excipients suitable for
10 forms of administration chosen between oral, parenteral, rectal, transdermal, and transmucosal.

23. The pharmaceutical composition according to Claims 21 and 22, in the form of solutions, suspensions, soluble powders, granules, microcapsules, capsules, lozenges, tablets, coated tablets, suppositories, creams, ointments, lotions,
15 pastes, medicated plasters, membranes or gels.

24. The use of a compound of formula (I) as described in Claim 1 or of one of its pharmaceutically acceptable salt or solvate for the preparation of a medicament having nootropic and/or neuroprotective, analgesic and/or anti-hyperalgesic, and anti-emetic action.

20 25. The use according to Claim 24, for the treatment of learning and memory deficits, Alzheimer's disease, dementia, senile dementia, post stroke vascular type dementia, epilepsy, cerebral ischaemia, mood disorders, depression, for the treatment of conditions of chronic pain, inflammatory pain, neuropathic pain, visceral pain, and for the treatment of emesis.

25 26. The use according to Claim 24, in which said compound of formula (I) is administered in association, concurrently or sequentially, with one or more other active principles.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)

5

(I)

en la cual:

A se escoge dentro del grupo de los aromáticos carbocíclicos, grupos aromáticos heterocíclicos y arilC₁₋₄alkil;

R₁ se escoge entre:

10

- hidrógeno
- arilC₁₋₇alkil, opcionalmente substituido en la porción de aril por uno o más de los grupos escogidos entre hidroxi, C₁₋₄ alcoxi, halógenos, haloC₁₋₄ alkil;
- HeterocíclicilC₁₋₇ alkil, opcionalmente substituido en la porción de heterocíclicil por uno o más grupos escogidos entre C₁₋₄ alkil e hidroxi;

15

C₁₋₇ alkil, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre u opcionalmente substituido en cualquier posición por uno o más grupos escogidos entre hidroxi, tio, amino, carboxil, aminocarbonil, guanidinil;

R₂ se escoge entre hidrógeno, C₁₋₄ alkil, arilC₁₋₄ alkil y fenil;

o de lo contrario **R₁** y **R₂** tomados juntos, forman un anillo carboxílico

20

saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono;

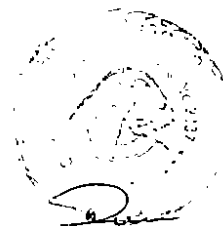
R₃ se escoge entre hidrógeno, C₁₋₄ alkil, arilC₁₋₄ alkil, CONH₂ y COOR₅ en el cual **R₅** se escoge entre el hidrógeno y C₁₋₄alkil;

R₄ se escoge entre el hidrógeno, C₁₋₄alkil, aril, arilC₁₋₄ alkil y heterocíclicil;

n es 2, 3 o 4;



- 25 en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables o de sus solvatos.
2. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, en los cuales: A es el grupo fenil, tienil, piridil, pirimidinil, opcionalmente sustituido, benzil o 4-metilbenzil; R₁ es hidrógeno, C₁₋₄ alquil, benzil, -CH₂OH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂COOH, metil indol (3-il); R₂ es hidrógeno, C₁₋₄ alquil o benzil; R₃ y R₄ son hidrógeno o metil, y n es 2.
3. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2, en los cuales: A es fenil opcionalmente sustituido; R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno; y n es 2.
- 5 4. Los compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3, en las cuales A es sustituida por 1 a 3 substitutos escogidos entre Me, Et, i-Pr, OH, COOEt, COOH, CH₂OH, SO₂NH₂, SO₂Me, OMe, Cl, F, CN y CF₃.
- 10 5. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 4, en los cuales A es sustituida por 1 a 3 substitutos escogidos entre Me, Et, i-Pr, OH, CN, Cl y CF₃.
6. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en los cuales el grupo C₁₋₄ alquil se escoge entre Me, Et, i-Pr, i-Bu y ciclopropilmetil.
7. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, escogidos entre el grupo formado por: 1-fenil-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 15 1-o-tolil-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(2,6-Dimetil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-tiofen-2-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-m-tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;



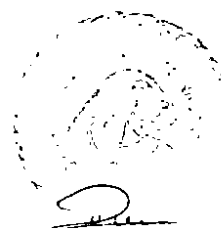
- 1-*p*-tolil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 20 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(2-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(4-cloro-2-metil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-cloro-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 25 1-(3-metoxi-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-ciano-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(4-cloro-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-idroxi-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-trifluorometil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 30 1-(4-trifluorometil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(4-metoxi-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3,5-dimetil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3,4-dimetil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-naftaleno-2-il -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-isopropil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(4-cloro-3-metil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
3-benzil-1-fenil -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 5 3-metil-1-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
3-isobutil-1-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-fluoro-5-metil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
1-(3-fluoro-4-metil-fenil) -tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;

- 7a-metil-1-fenil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 10 (S)-1-o-tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
(R)-1-o-tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-etil-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-isopropil-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-hidroximetil-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 15 ácido 4-(2,5-dioxo-hexaidro-pirrol[1,2-a]imidazol-1-il)-benzoico;
ácido 4-(2,5-dioxo-hexaidro-pirrol[1,2-a]imidazol-1-il)-benzoico etil ester;
1-(4-metanosulfonil-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-fluoro-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-ciano-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 20 1-piridin-2-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-piridin-3-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(5-metilpiridin-2-il) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(2-ciano-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(3-fluoro-fenil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 25 1-benzil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
1-(4-metilbenzil) -tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

8. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)
como se describe en la Reivindicación 1, que contiene la reacción de un
compuesto de la fórmula (II)

(II)

Con un compuesto de la fórmula (III)



A-X

(III)

- 5 En el cual A, R₁, R₂, R₃, R₄, y n se definen como aparece en la Reivindicación 1, y X es un átomo halógeno, para obtener los compuestos deseados de la fórmula (I).
9. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, en el cual en el compuesto de la fórmula (III) X se escoge entre bromo y yodo.
10. El proceso de acuerdo a las Reivindicaciones 8-9, para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) en donde A es un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico, opcionalmente sustituido, en el cual el compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III) en presencia de una base y de una cantidad catalítica de una sal de cobre, a una temperatura entre 60°C y 140°C.
- 15 11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, en el cual dicho solvente es *N*-metilpirrolidona, la base es carbonato de potasio, la sal de cobre es yoduro de cobre y la reacción se realiza a una temperatura de 120°C.
12. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 8-9, para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) en donde A es arilC₁-
- 20 alkil, en el cual el compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III), en presencia de una base adecuada a una temperatura entre 60°C y 140°C.



13. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 12, en el cual dicho
solvente se escoge entre acetonitrilo, cloruro de metileno, acetona, la
base se escoge entre trietilamina, carbonato de potasio, 2-*tert*-butilimino-
25 2-dietilamina-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, N,N-diiso-
propiletilamina, a una temperatura de 100°C.

14. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)
como se describe en la Reivindicación 1, que consta de las siguientes
etapas:

i) Reacción de un aminoácido de la fórmula (IV) o de uno de sus
derivados activados

(IV)

Con un compuesto de la fórmula (V)

5 A-NH₂

(V)

Para obtener un compuesto de la fórmula (VI)

10

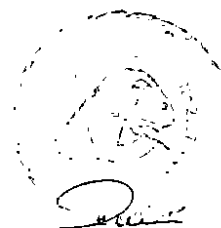
En el cual R₁, R₂, y A se definen como aparece en la Reivindicación 1, y P
es H o un grupo protector adecuado;

ii) Reacción del compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa i) con
un compuesto de la fórmula (VII).

15 (VII)

Para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)

20 (VIII)



5 En el cual A, R₁, R₂, R₃, R₄, y n se definen como aparece en la Reivindicación 1, P se define como se mencionó anteriormente y R' es un grupo alquil;

iii) Posible remoción del grupo protector P mediante hidrogenólisis del compuesto de la fórmula (VIII) obtenido a partir de la etapa ii), para obtener el correspondiente compuesto (VIII), en el cual P es H; y

10 iv) Ciclización del compuesto de la fórmula (VIII), en el cual P es H a partir de la etapa ii) o a partir de la etapa iii), para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I).

15. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, en el cual R' se escoge entre metil y *tert*-butil, y P se escoge entre H, benzil y benziloxicarbonil.

16. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, en el cual en la etapa
15 iv) la reacción de ciclización se lleva a cabo calentando el compuesto (VIII) en ausencia del solvente a 120°C y en condiciones de vacío, o de lo contrario sometiendo el compuesto (VIII) a calentamiento a reflujo en xileno por un tiempo que puede ir entre 4 horas y 3 días.

17. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, en el cual la etapa ii) se lleva a cabo calentando a reflujo los compuestos de la fórmula (VI) y
20 (VII) en un solvente prótico por un tiempo que va entre 2 y 24 horas, posiblemente en presencia de una base.

18. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, en el cual la reacción descrita en la etapa i) se lleva a cabo entre el cloruro ácido del

compuesto (IV) y el compuesto (V) en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente aprótico adecuado a una temperatura entre -70°C y 50°C.

25 19. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, en el cual la reacción de la etapa i) se lleva a cabo haciendo reaccionar conjuntamente el compuesto (IV) y el compuesto (V) en presencia de un agente condensador adecuado, en un solvente aprótico a una temperatura entre -70°C y 50°C.

20. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 18 o 19, en el cual la temperatura está entre -10°C y 20°C.

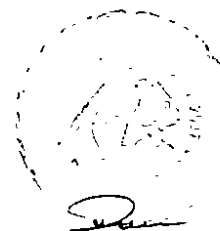
5 21. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo uno o más compuestos de la fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21, que además contiene vectores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para las formas de

10 administración seleccionadas entre oral, parenteral, rectal, transdérmica y transmucosa.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 21 y 22, en forma de soluciones, suspensiones, polvos solubles, gránulos, micro-cápsulas, cápsulas, pastillas, tabletas, tabletas cubiertas,

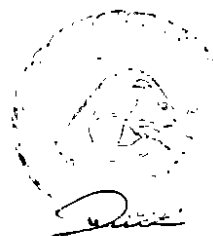
15 supositorios, cremas, ungüentos, lociones, pastas, yesos medicados, membranas o geles.



24. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento de acción nootrópica y/o neuroprotectora, analgésica y/o antihiperálgica, y antiemética.
- 20 25. El uso de acuerdo con la Reivindicación 24, para el tratamiento del déficit de aprendizaje y memoria, la enfermedad de Alzheimer, demencia, demencia senil, demencia de tipo vascular después de un ataque cardíaco, epilepsia, isquemia cerebral, trastornos emocionales, depresión, para el tratamiento de condiciones de dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor visceral, y para el tratamiento de la emesis.
- 25 26. El uso de acuerdo con la Reivindicación 24, en el cual el compuesto de la fórmula (I) se administra en asociación, concurrente o secuencialmente con uno o más principios activos adicionales.

NOTA DEL TRADUCTOR

YO, ROSALÍA MOGOLLÓN C., TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO, POR MEDIO DE LA PRESENTE, QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE A UNA COPIA FAX DEL ORIGINAL ESCRITO EN INGLÉS.
MI DIRECCIÓN: CRA 15 # 99 - 13 OFICINA 306 TEL: 2188209-2766303 BOGOTÁ - COLOMBIA



142 163

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
GOMEZ DIAZ DORA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	5 96675
	Solicitud internacional	EP2004/050339
	Fecha inicio fase nacional	24/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11791

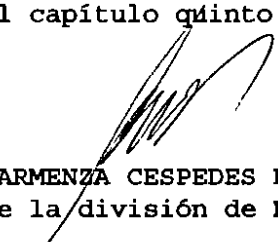
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ 09 DIC. 2005
adpal