



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO".-Clase C07D 403/04.-Expediente número 05-123.374.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 06 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **298** bajo los acápites de claridad del capítulo descriptivo, claridad del capítulo reivindicatorio, reivindicaciones relativas a usos ó segundos usos y nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1 **Capítulo Descriptivo.**

El señor Examinador señala en su Concepto Técnico que la presente solicitud incumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que *"no se encuentra el listado de los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras"* y que en la memoria descriptiva de la solicitud se encuentran algunas páginas borrosas.

En relación con el listado de los compuestos que se desean proteger, me permito llamar la atención de ese Despacho a la lista de compuestos, de conformidad con los hallazgos de la invención, que se presenta entre las páginas 8 y 9 de la memoria descriptiva de la solicitud, para los cuales se presenta así mismo la ruta sintética que se llevo a cabo para su obtención entre las páginas 26 a 38 de dicho capítulo.

Adicionalmente, y en relación con el señalamiento del señor Examinador relativo a la necesidad de presentar las estructuras químicas de los compuestos preferidos de la invención (listados entre las páginas 8 y 9 de la memoria descriptiva de la solicitud), me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo establecido por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486:

"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla" (Resaltado y subrayado fuera de texto).

Es claro a la luz del citado Artículo 28, **que la descripción de una solicitud de patente debe revelar la invención de forma tal que sea comprensible para un técnico con conocimientos en la materia**, el cual, considerando el campo técnico en el que se desarrolla la presente invención, debe de ser una persona medianamente versada en química-médica, y por lo tanto, en virtud de sus conocimientos básicos en la materia debe estar en completa capacidad de deducir la estructura de los compuestos de la invención a partir su nombre respectivo, toda vez que es claro en el ámbito técnico en cuestión, que el nombre químico de un compuesto identifica inequívocamente la estructura química del mismo.

En virtud de lo anterior, se deriva de forma evidente que **no es necesario para el técnico con conocimientos medios en la materia que la memoria descriptiva de la solicitud presente la estructura química de los compuestos preferidos de la invención, toda vez que dichos compuestos se encuentran nombrados de forma específica y concisa permitiendo describir debidamente la materia objeto para la cual se busca protección** (ver páginas 8, 9 y 26 a 28 de la memoria descriptiva y reivindicaciones 5, 7, 9, 11 y 13).

De otra parte, me permito señalar que con el presente memorial se anexan copias claras de las páginas 2 a 6, 8, 9, 16 a 22 y 45 de la memoria descriptiva de la solicitud, atendiendo la solicitud del señor Examinador en este sentido.

Teniendo en cuenta las consideraciones presentadas, me permito señalar que la descripción de la presente solicitud sí cumple con su función de divulgar eficientemente la invención de forma clara y completa, con el ánimo de que un tercero capacitado en la materia pueda reproducirla.

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que se ha demostrado que el capítulo descriptivo de la solicitud cumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto, han sido debidamente superadas las objeciones del señor Examinador en ese sentido.

ALL
146

3.2 Capítulo Reivindicatorio.

El señor Examinador señala el incumplimiento de las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000 por parte del capítulo reivindicatorio de la solicitud, al considerar que las reivindicaciones no son claras y/o concisas al reclamar la materia que mediante las mismas se desea proteger.

En relación con lo anterior, el señor Examinador realiza los siguientes señalamientos:

"La reivindicación 1 no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones como alternativas de los mismos; y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales de la fórmula general (I).

La reivindicación 14; en esta se desea proteger un proceso de preparación para obtener los compuesto de general fórmula (I), presentando alternativas de procesos de preparación los cuales están descritos de forma general y simplemente mencionan reacciones comunes en química, tampoco están definidos de manera inequívoca cada uno de los compuestos en ellas presentes, ya que basan parte de su caracterización en la reivindicación 1.

Las reivindicación 15; en esta se desea proteger un proceso de preparación para obtener los compuesto de general fórmula (I), el cual esta descrito de forma general y simplemente menciona reacciones comunes en química, tampoco están definidos de manera inequívoca cada uno de los compuestos en ellas presentes, ya que basan parte de su caracterización en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 1 y 2: la palabra "opcionalmente"; no es concisa y por lo tanto no permite delimitar la materia a proteger."

Antes de entrar a discutir las anteriores objeciones, me permito comunicar a ese despacho que es deseo del solicitante realizar modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud, las cuales tienen como objetivo atender las anteriores observaciones, respecto a la necesidad de mejorar la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Como consecuencia de dichas modificaciones, el nuevo capítulo reivindicatorio está compuesto por 16 reivindicaciones, cuyo sustento se analiza a continuación:

- ♦ Reivindicaciones 1 y 2. Estas reivindicaciones han sido modificadas en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud buscando **definir con mayor claridad y concisión el alcance de las mismas.**

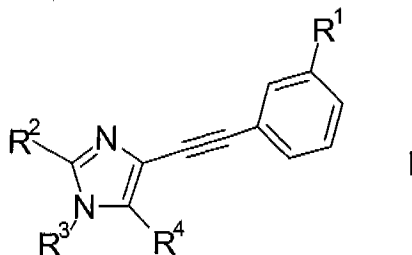
Con este objetivo, el solicitante ha realizado una sustancial limitación en los fragmentos moleculares representados por el radical R³ de la fórmula (I) mediante la sustitución de la expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" por una selección restringida de anillos heteroarilos, de acuerdo con las enseñanzas explícitamente reveladas en la memoria descriptiva de la solicitud, esta selección de anillos heteroarilos comprende los siguientes fragmentos moleculares: pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo.

A este respecto, me permito señalar que la modificación descrita tiene pleno sustento en la página 6, líneas 16 y 17 de la memoria descriptiva de la solicitud.

Así mismo, me permito dirigir la atención del señor Examinador a hecho que **el término "opcionalmente" ha sido eliminado** en las reivindicaciones en mención.

Como consecuencia de las modificaciones descritas, la nueva reivindicación 1 se lee en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud como sigue:

1. Un compuesto de formula general



en la que

R¹ significa halógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H, o ciano;

R² significa alquilo-C₁-C₆;

R³ significa pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo, que está sustituido o no sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, alquilo-C₁-C₆-halógeno, ciano, alcoxi-C₁-C₆, NR'R'' o por

1-morfolinilo, o por

1-pirrolidinilo, sustituido o no sustituido por (CH₂)_{0,1}OR, o por piperidinilo, sustituido o no sustituido por (CH₂)_{0,1}OR, o por

tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o por

piperazinilo, sustituido o no sustituido por alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆;

R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆;

R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)_{1,2}-OR;

R⁴ es hidrógeno, C(O)H, CH₂R⁵, en donde R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₁₂,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- ♦ Reivindicaciones 3 a la 13. **La materia objeto de estas reivindicaciones no ha sido modificada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud.**
- ♦ Reivindicaciones 14 y 15. Estas reivindicaciones han sido modificadas para mejorar la claridad y concisión de los procesos para los cuales se busca protección mediante dichas reivindicaciones.

Con este objetivo, **se han incluido condiciones específicas de reacción para las diferentes etapas de los procesos reclamados** de acuerdo con lo explícitamente revelado en la memoria descriptiva de la solicitud entre la página 10, línea 18 y página 12 línea 14.

- ♦ Reivindicación 16. **En esta reivindicación se ha eliminado la expresión "para el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5".**
- ♦ Reivindicaciones 17 y 18. **Estas reivindicaciones han sido eliminadas en el nuevo capítulo reivindicatorio.**

De conformidad con lo anterior, y respetando los términos del artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito señalar que **las modificaciones anteriormente señaladas no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada**, toda vez que las mismas están debidamente sustentadas dentro del texto inicialmente radicado y corresponden a limitaciones a la materia objeto de los hallazgos de la presente solicitud.

En este sentido, cabe señalar que dichas modificaciones se presentan con el fin de superar las objeciones expuestas por el señor Examinador, proporcionando de ese modo mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio de la solicitud.

Ahora bien, en relación con las objeciones de falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio previamente mencionadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el solicitante ha realizado importantes limitaciones**

a la materia objeto de diferentes reivindicaciones de la solicitud, donde se destacan aquellas limitaciones realizadas a la materia objeto de la reivindicación 1; con esto, el ánimo del solicitante es atender las objeciones de señor Examinador, y en consecuencia, **mejorar la concisión y claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud.**

A este respecto, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes hechos, por medio de los cuales es claro que **la materia objeto para la cual se busca protección mediante la presente solicitud se encuentra definida de forma concisa** en el nuevo capítulo reivindicatorio.

- (I) **Se ha realizado una sustancial limitación del alcance de protección solicitado para la presente invención** en virtud del reemplazo de la expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" que define los fragmentos moleculares representados por el radical R^3 de los compuestos de fórmula (I) y (IA) de las reivindicaciones 1 y 2, toda vez que dicha expresión fue reemplazada por una selección altamente específica de anillos tipo heteroarilo, los cuales se ajustan rigurosamente a las enseñanzas de la presente invención explícitamente reveladas en los ejemplos ilustrativos de la misma.
- (II) **Los radicales R^1 , R^2 , R, R' , R'' , R^4 y los sustituyentes de los anillos heteroarilos de R^3 de la fórmula (I) de la reivindicación 1 no deben considerarse amplios en sus definiciones**, toda vez que están definiendo fragmentos moleculares que no corresponden a fragmentos de alta complejidad, y más importante aún, que no amplían el rango de compuestos reclamados bajo las características esenciales del compuesto de fórmula general (I), en contravención con la afirmación del señor Examinador en este sentido.

Lo anterior queda completamente demostrado en consideración del siguiente hecho.

- (III) En el anexo (b) del presente memorial, el Solicitante se permite presentar ante ese Despacho una lista de compuestos según los hallazgos de la presente invención que comprende cerca de la totalidad de los fragmentos moleculares de conformidad con el alcance de protección de la invención, tal y como definido por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.

Resulta importante señalar que la mencionada lista de compuestos presenta 75 ejemplos ilustrativos, 35 ejemplos más que los presentados en la memoria descriptiva de la solicitud.

A este respecto, resulta importante señalar que **todos y cada uno de los 75 compuestos presentados en la lista en mención incluyen fragmentos moleculares que se encuentran dentro de las definiciones provistas para la fórmula (I) de la reivindicación 1.**

Así mismo, me permito señalar que los datos biológicos correspondientes a los compuestos presentados demuestran que **los diferentes fragmentos moleculares de dichos compuestos permiten en su totalidad alcanzar compuestos bajo las características esenciales del compuesto de fórmula general (I) de la invención**, a saber, actividad antagonista de receptores de glutamato metabotrópicos.

Por lo tanto, ha sido demostrado que en efecto **las definiciones de los radicales de la fórmula (I) no amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales de dicha fórmula**, dando de este modo debida respuesta a la objeción del señor Examinador en ese sentido.

Adicionalmente, cabe señalar que los datos biológicos presentados en la lista de compuestos del anexo (b) corresponden a la constante de unión (K_i) al receptor mGluR5 para los compuestos ensayados, tal y como se encuentra definido en la página 23 de la memoria descriptiva de la solicitud.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que **la nueva reivindicación 1 de la solicitud, en efecto, es concisa al reclamar los compuestos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I)**, y por lo tanto, permite la correcta delimitación de la materia objeto para la cual se busca protección mediante la presente solicitud.

Igualmente, ha sido demostrado que **las definiciones provistas para fórmula general (I) no amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales de la misma.**

Por lo tanto, atentamente me permito señalar que se ha dado debida respuesta a las objeciones del señor Examinar en relación con la falta de claridad y concisión de la reivindicación 1 de la solicitud.

Ahora bien, en relación con las objeciones respecto a la forma general y amplia en que se presentan los procesos reclamados en las reivindicaciones 14 y 15 originalmente presentadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador la hecho que **en dichas reivindicaciones se han incluido condiciones de síntesis específicas para las diferentes etapas de los procesos sintéticos involucrados**, incluyendo condiciones específicas del medio de reacción, esto es, describiendo el solvente empleado y otras sustancias que contribuyen al desarrollo eficiente de la reacción implicada, como por ejemplo, bases específicas empleadas, así como el tipo de catalizador específico necesario.

Igualmente, me permito señalar que habiendo demostrado la claridad y concisión de las definiciones de los radicales de la fórmula (I) de la reivindicación 1, es claro que **todos los compuestos involucrados en las diferentes etapas de los procesos de las reivindicaciones 14 y 15 están definidos de forma clara y concisa** al estar definidos de conformidad con los radicales de la fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo tanto, ha sido completamente demostrado que las nuevas reivindicaciones 14 y 15 de la solicitud, en efecto cumplen con el requisito de claridad y concisión requerido.

De otra parte, me permito señalar que el término "opcionalmente" ha sido eliminado completamente del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, dando con ello plena respuesta a la objeción del señor Examinador al respecto.

Finalmente, me permito señalar que adjunto al presente memorial se encuentra el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, el cual no incluye impresiones borrosas o ilegibles.

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que se ha dado debida respuesta a todas y cada una de las objeciones respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud, donde se destaca el hecho que ha sido demostrado de forma contundente que la nueva reivindicación 1 de la solicitud es clara y concisa.

En virtud de las anteriores consideraciones, queda completamente demostrado que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud cumple

cabalmente con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486; esto es, cumple con el requisito de claridad, concisión y sustento del mismo dentro de la memoria descriptiva de la solicitud, tal y como lo exige la normatividad vigente.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO.**

El señor Examinador señala el incumplimiento de las disposiciones de los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000, por parte de las reivindicaciones 16 a 18 originalmente presentadas, toda vez que dichas reivindicaciones se refieren a un uso.

A este respecto, me permito señalar que **la reivindicación 16 originalmente presentada ha sido modificada** mediante la eliminación de la expresión "para el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5", con lo cual es claro que la composición farmacéutica allí reclamada ya no se encuentra caracterizada por su uso, dando con ello debida respuesta a la objeción del señor Examinador en este sentido.

En lo concerniente con las reivindicaciones 17 y 18 originalmente presentadas, me permito señalar que **dichas reivindicaciones han sido eliminadas**, y por lo tanto, la materia objeto de las mismas no aparece en el nuevo capítulo reivindicatorio, superando de esta forma la objeción formulada por el señor Examinador al respecto.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la supuesta falta de nivel inventivo de la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 13 y 16 a 18 originalmente presentadas, con base en lo revelado en el documento **WO02/46166 (D1)**.

A este respecto, el señor Examinador presenta una tabla comparativa de la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 16 de la presente solicitud frente a aquella materia con características técnicas similares revelada dentro de las enseñanzas del documento D1, seguidamente el señor Examinador analiza la manera en la cual las enseñanzas del documento D1 sugerirían al técnico con conocimiento medio en la materia la manera de alcanzar los compuestos revelados en la presente solicitud de forma obvia y evidente.

A este respecto, el señor Examinador señala que como resultado de su análisis de las diferencias entre lo revelado entre la presente solicitud y las enseñanzas del documento D1, la diferencia encontrada *"no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que en el capítulo descriptivo en (folios 85 a 88) en los que se habla de los ensayos de actividad farmacológica de lo compuestos, no se evidencia información que permita concluir que los compuestos de la fórmula general (I) y sus medicamentos solucionen el problema técnico planteado y la misma no es explícita ni concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico inesperado de los compuestos de la invención."*

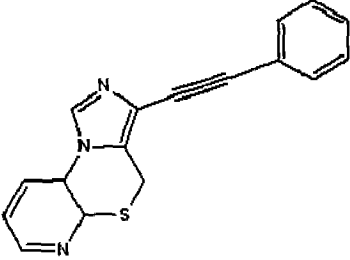
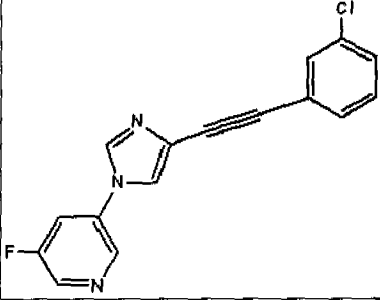
En relación con las consideraciones del señor Examinador previamente expuestas, me permito señalar que los compuestos de la invención, en efecto, presentan propiedades superiores e inesperadas frente a los compuestos de la anterioridad más cercana del estado del arte, esto es, frente a los compuestos revelados en el documento D1.

Con el ánimo de demostrar el mencionado efecto técnico superior e inesperado de los compuestos de la invención, me permito señalar que en el estado del arte se conoce que los compuestos antagonistas del receptor mGluR5 en su gran mayoría presentan efectos colaterales debido a un enlace simultaneo al receptor GABA-A. Entre los efectos colaterales identificados se incluyen entre otros, efecto sedante, interacción con etanol y susceptibilidad al abuso del medicamento, el cual es el menos deseado.

En consideración de lo anterior, me permito señalar que **el Solicitante ha encontrado de forma sorprendente e inesperada que los compuestos de la invención presentan una capacidad de unión al receptor GABA-A muy baja, de forma tal que no presentan los efectos colaterales indeseados mencionados anteriormente, a pesar de su alta selectividad por el receptor mGluR5.**

Con el ánimo de ilustrar lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo revelado en la siguiente tabla donde se presentan datos comparativos de la actividad de unión a los receptores mGluR5 y GABA-A para compuestos representativos, tanto de las enseñanzas de la presente invención, como de las enseñanzas de D1.

ASU
110

	mGluR5 (K _i en nM) Determinado por el método de unión [³ H]-MPEP *	GABA (K _i en nM) Determinado por el método de unión [³ H]-MPEP	Selectividad
Compuesto del ejemplo 24 de D1 	69	1198	17
Compuesto del ejemplo 17 de la presene invención 	19	Suprior a 3600	Superior a 189

*Una descripción completa del ensayo de unión [³H]-MPEP se encuentra en la página 23 de la memoria descriptiva de la solicitud.

En relación con los datos presentados en la tabla anterior, me permito resaltar que existe una relación inversamente proporcional entre el valor de la constante de unión K_i y la actividad de unión presenta por un compuesto particular evaluado, de manera que, **valores bajos de constante K_i denotan mayor actividad de unión.**

Por lo tanto, como lo demuestra la anterior tabla, los compuestos de la presente invención son mucho más activos y selectivos en su capacidad de unión al receptor mGluR5 y mucho menos activos por el receptor GABA-A que los compuestos del documento del arte previo citado D1.

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el documento D1 es completamente silencioso en relación con los efectos colaterales inducidos por una alta capacidad de unión al receptor GABA-A de los compuestos de dicho documento.

En consecuencia, es completamente evidente que **el mencionado documento del arte previo citado no proporciona ningún indicio o evidencia que pudiera servir de motivación a la persona versada en la materia a desarrollar compuestos con baja actividad de unión por el receptor GABA-A, manteniendo simultáneamente alta actividad de unión por el receptor mGluR5,** tal y como ha sido determinado para los compuestos de la presente invención.

De conformidad con las evidencias presentadas, es completamente claro que los compuestos de la presente invención poseen características técnicas superiores e inesperadas frente a los compuestos revelados en el documento del estado del arte previo citado, con lo cual ha sido demostrado que los compuestos de la presente solicitud deben considerarse inventivos frente al estado del arte más próximo a la solicitud.

6. **CONCLUSIÓN**

Por último, me permito resaltar que en virtud de la argumentación presentada se demostró de forma contundente que la memoria descriptiva de la solicitud cumple a cabalidad con sus funciones dentro del cuerpo de la solicitud, de conformidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, me permito resaltar que tal y como se describió en el literal 3.2 del presente memorial, en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la solicitud, la evidencia técnica presentada y de la argumentación expuesta se ha dado debida respuesta a cada una de las objeciones en relación con la claridad y concisión capítulo reivindicatorio de la solicitud.

En consecuencia, ha quedado demostrado que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud es totalmente claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente invención, de conformidad con los lineamientos de la normativa vigente expedida por la Comunidad Andina.

De otro lado, resulta importante señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud no busca protección para materia alguna que intente proteger un uso ó segundo uso.

Finalmente, se ha demostrado de forma contundente la altura inventiva de los compuestos de la presente invención frente a las enseñanzas del arte previo citado, toda vez que la argumentación y evidencia técnica presentada demuestran claramente que los compuestos de la presente invención, en efecto, presentan características técnicas superiores respecto a los compuestos del arte previo citado que corresponden a un valioso aporte en el campo técnico en el que se desarrolla la invención.

Lo anterior, al considerar que en dicho documento no existe sugerencia alguna que haya podido motivar al experto en la materia a realizar las modificaciones estructurales que permitirían alcanzar los compuestos de la presente invención con la perspectiva de que dichos compuestos presenten baja actividad de unión por el receptor GABA-A, manteniendo simultáneamente alta actividad de unión por el receptor mGluR5, razón por la cual se ha demostrado de forma incontrovertible la altura inventiva que conllevan los hallazgos de la presente solicitud frente al estado del arte más próximo.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que la presente invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

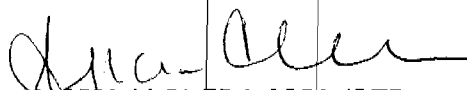
7. Anexo me permito presentar

- (a) Copias claras de las páginas 2 a 6, 8, 9, 16 a 22 y 45 de la memoria descriptiva de la solicitud;
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Lista de compuestos de conformidad con los hallazgos de la presente invención.

LLORED A & CIA. S. A.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones y las modificaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

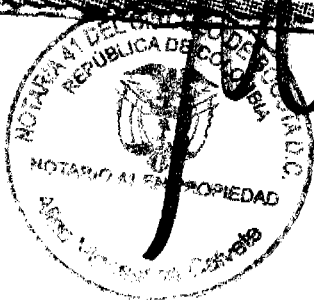

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

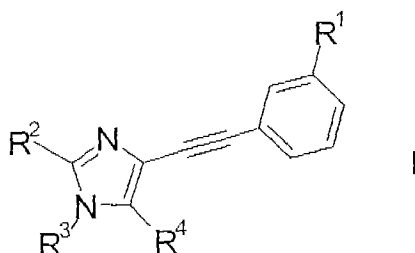
NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (c) con: 39690713
profesional de abogado No. 52215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (a) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 1 JUN. 2009
ALICIA LLORED A RICAURTE
C. FIRMA DEL OBLIGADO COMPARECIENTE



La presente invención se refiere a derivados de imidazol de la fórmula general



5

en la que

R¹ significa halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H o ciano;

R² significa alquilo inferior;

10 R³ significa heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, (alquilo inferior)-halógeno, ciano, alcoxi inferior, NR'R'' o por

15 1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀,₁OR o por piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀,₁OR o por tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

20 piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o (CH₂)₀,₁-cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH₂)₀,₁-cicloalquilo;

R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, (CH₂)₀,₁-cicloalquilo o (CH₂)₁,₂-OR;

25 R⁴ es hidrógeno, C(O)H o CH₂R⁵ en el que R⁵ es hidrógeno, OH,

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂,
así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los
compuestos de la fórmula general I son antagonistas de
5 receptores de glutamato metabotrópicos. Los compuestos de la
fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas
valiosas. Pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de
los trastornos mediados por el receptor mGluR5.

En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de
10 estímulos tiene lugar por interacción de un neurotransmisor,
enviado por una neurona, con un neuroreceptor.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitante
del cerebro y desempeña un papel insustituible en un gran
número de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los
15 receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen
en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber
los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos
controlados por ligandos. Los receptores de glutamato
metabotrópicos (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal
20 y pertenecen, además, al grupo de receptores asociados con la
proteína G.

Actualmente se conocen ocho miembros de estos mGluR y
algunos de ellos tienen incluso subtipos. En función de su
homología de secuencia, de los mecanismos de transducción de
25 señales y de la selectividad de agonistas, estos ocho
receptores pueden subdividirse en tres subgrupos:

el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2
y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el

mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópicos pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos 5 neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la sicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico.

En este contexto, otras indicaciones que pueden 10 tratarse son la función cerebral restringida, causada por operaciones de "bypass" o por trasplantes, riego sanguíneo cerebral pobre, lesiones de la columna vertebral, lesiones cráneas, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la 15 isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados que conducen a funciones de deficiencia de 20 glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción al opio, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el 25 mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral

155

amiotrófica y la esclerosis múltiple, los trastornos psiquiátricos, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (*Expert Opin. Ther. Patents* (2002), 12, (12)).

5 Los antagonistas selectivos del mGluR5 son particularmente útiles para el tratamiento de la ansiedad y del dolor.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los compuestos mencionados anteriormente en calidad de principios activos
10 farmacéuticos y a su fabricación.

La invención se refiere además a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula general I con arreglo a procedimientos generales mencionados anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

15 La invención se refiere también a medicamentos que contienen uno o varios compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o
20 crónicos, en especial la ansiedad y el dolor agudo.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la presente invención así como su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, ya mencionados antes.

25 Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. El término "alquilo inferior" empleado en la

presente descripción denota restos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, etcétera.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los restos alquilo tienen los significados recién definidos y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" denota flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Estos grupos heteroarilo se eligen con preferencia entre nitrógeno y oxígeno. Estos grupos son con preferencia especial el pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo especialmente preferidos el piridin-2, 3 ó 4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-3 ó 5-ilo o furan-3-ilo.

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, con preferencia 3-6 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal derivada de un ácido inorgánico u orgánico o una base.

Se incluyen también en el alcance de la fórmula I los compuestos de la fórmula general IA:

AS7
159

sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluor-
5 metil-pirimidina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
rimidina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
rimidina o
10 3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletini-
nil]-benzonitrilo.

Son también especialmente preferidos aquellos compues-
tos de este grupos, en los que R³ es piridín-2-ilo sin susti-
tuir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 15 3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo,
3-[2-metil-1-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-
iletinil]-benzonitrilo,
3-[2-metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
20 benzonitrilo,
3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-
piridina,
25 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluor-
metil-piridina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-
piridina,

ASB
183

- 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-
piridina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-
piridina,
5 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-
piridina,
3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-
piridina o
4-[6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-
10 2-il]-tiomorfolina.

Son también preferidos aquellos compuestos de este grupo, en los que R^3 es piridin-3-ilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-
15 piridina o
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-
piridina.

Son también preferidos aquellos compuestos de este grupo, en los que R^3 es piridazinilo o pirazinilo que pueden estar sustituidos o sin sustituir, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-pi-
ridazina,
3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-pi-
25 ridazina o
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina.

Son también preferidos aquellos compuestos de este grupo, en los que R^3 es furan-3-ilo, por ejemplo el compuesto

Los compuestos de la fórmula XVII pueden obtenerse por tratamiento de un compuesto de la fórmula XVIII

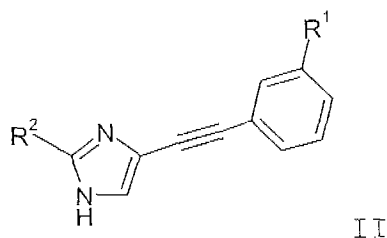


p.ej. con ortoformiato de trietilo, nitroacetato de etilo, ácido acético glacial y polvo de hierro con arreglo a métodos que el experto en la materia ya conoce.

Los compuestos de la fórmula XVIII son productos comerciales.

Los compuestos de la fórmula general I, IA y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse también por un procedimiento general, que se indica seguidamente:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



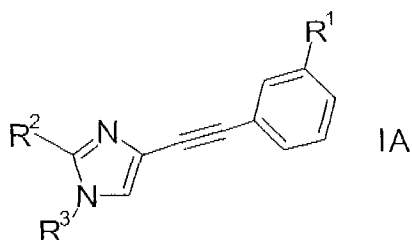
15

con un compuesto de la fórmula



en la que R^3 tiene los significados definidos antes y Z es halógeno o $B(OH)_2$,

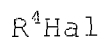
20 para obtener un compuesto de la fórmula



160
160

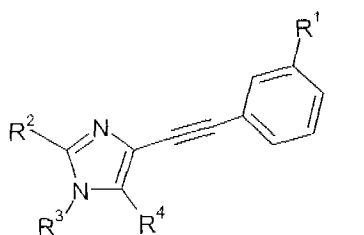
en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes y Hal es con preferencia cloro o flúor, y, si se desea, cuando R^4 es distinto de hidrógeno,

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IA con
5 un compuesto de la fórmula:



VI

para obtener un compuesto de la fórmula



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

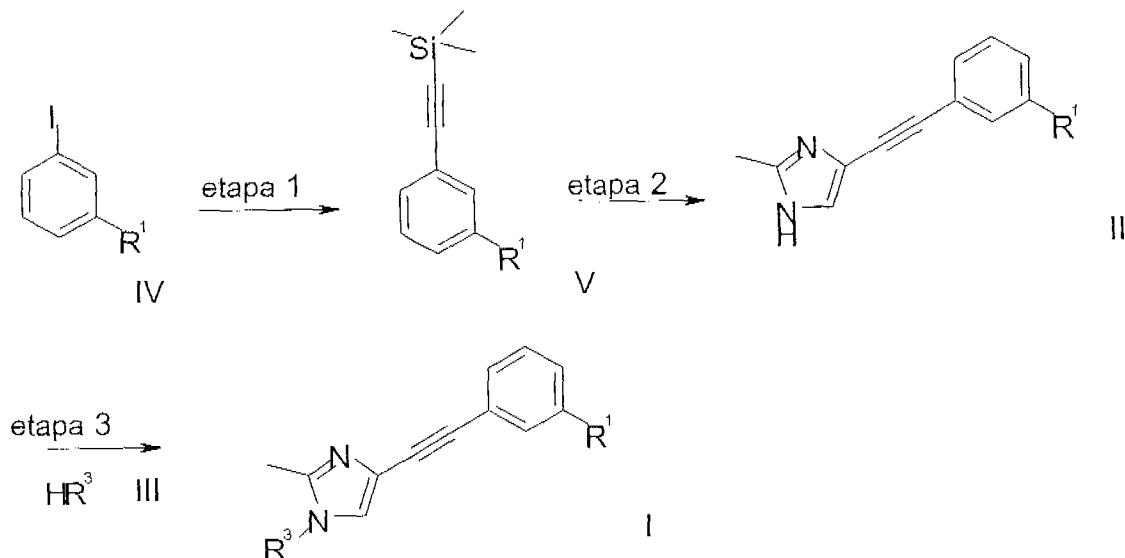
15

El procedimiento se resume en el esquema 1.

Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo los descritos en el ejemplo C.

ABT
131

Esquema 1



Etapa 1

5 Se disuelve un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo 1-cloro-3-yodobenceno en THF y trietil-amina. Se conecta el reactor al vacío y después se rellena con gas argón para eliminar el oxígeno de la solución. Se añaden la trifenil-fosfina y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se
10 agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el yoduro de cobre (I) y el trimetilsililacetileno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la purificación se obtiene el producto deseado de la fórmula V.

15 Etapa 2

 Solución 1: se disuelven el compuesto obtenido de la fórmula V, por ejemplo el (3-cloro-feniletinil)-trimetilsilano, y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (para la síntesis ver: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682) en THF
20 seco y DMF seca. Se conecta el reactor al vacío y después se

Atz
137

rellena con gas argón para eliminar el oxígeno de la solución.

Solución 2: se disuelven la trifenilfosfina, el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), el yoduro de cobre (I) y la trietil-amina en THF seco. Se conecta también el reactor al vacío y después se rellena con gas argón para eliminar el oxígeno de la solución.

Se calienta la solución 2 a 40 °C y se le añade por goteo la solución 1. Se calienta la mezcla reaccionante a 60 °C y se añade por goteo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio. A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la purificación se obtiene el producto deseado de la fórmula II. Este material, que todavía contiene sales de tetrabutilamonio, se utiliza sin más purificación en la etapa siguiente.

Etapas 3

Se disuelve el compuesto de la fórmula II, por ejemplo el 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol, en dimetil-formamida. Se añaden el carbonato potásico y un compuesto de la fórmula III, por ejemplo la 2-cloro-pirimidina, y se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante una noche. Después de la separación y purificación se obtiene el compuesto deseado de la fórmula I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se pretende convertir en sal. Son idóneos para la formación de sales farmacéuticamente

aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I los ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, 5 ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera. Para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos son idóneos los compuestos que contienen metales alcalinos o 10 metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, etcétera, las aminas básicas o los aminoácidos básicos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, tal como se ha indicado anteriormente, 15 antagonistas de receptores de glutamato metabotrópicos y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el 20 dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos que pueden tratarse son por ejemplo la epilepsia, la esquizofrenia, la ansiedad, los procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea de Huntington, el ALS, 25 la esclerosis múltiple, la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos, así como los estados que conduce a funciones deficientes en

glutamato, p.ej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, psicosis, adicción al opio, ansiedad, vómitos, discinesia y depresión. Otras indicaciones tratables son la
5 función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo cerebral pobre, lesiones de columna vertebral, lesiones craneanas, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuti-
10 camente aceptables son especialmente útiles como analgésicos.

Los tipos de dolor tratables incluyen el dolor inflamatorio, por ejemplo la artritis y las enfermedades reumatoides, la vasculitis, el dolor neuropático, por ejemplo la neuralgia de trigémino o de herpes, el dolor neuropático
15 diabético, la causalgia, la hiperalgesia, el dolor crónico agudo, el dolor post-operatorio y el dolor asociado con varios estados patológicos, por ejemplo el cáncer, la angina de pecho, el cólico renal o biliar, la menstruación, la migraña y la gota.

20 Se ha ensayado la actividad farmacológica de los compuestos mediante el método siguiente:

Para los ensayos de fijación, el cDNA que codifica el receptor mGlu 5a humano se transfecta de modo transitorio a células EBNA aplicando el procedimiento descrito por
25 Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Se almacenan los homogeneizados de membrana celular a -80°C hasta el día del ensayo, en el que se descongelan, se resuspenden y se politronizan en tampón de fijación 15 mM

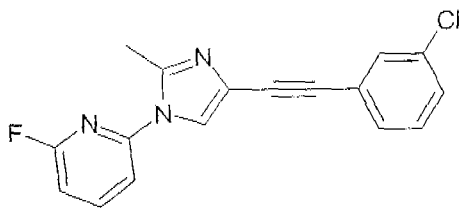
Tris-HCl, 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl₂, 25 mM MgCl₂ de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

Se determinan las isotermas de saturación por adición de dos concentraciones de [³H]MPEP (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h. Se realizan ensayos de competencia con una concentración fija de [³H]MPEP (2nM) y se determinan los valores de IC₅₀ de los compuestos ensayados empleando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se llevan a cabo a 4°C durante 1 h.

Al término de la incubación se filtran las membranas en un unifiltro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubado durante 1 h en tampón de lavado de 0,1% PEI, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 veces con un tampón 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, frío. Se mide la fijación inespecífica en presencia de 10 µM de MPEP. Se recuenta la radiactividad del filtro (3 min) mediante un contador de centelleo para microplacas del tipo Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 20 min.

Para los ensayos funcionales se realizan mediciones de [Ca²⁺]_i del modo descrito previamente por Porter et al. [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] en receptores recombinantes humanos mGlu 5a en células HEK-293. Las células se cargan con colorante empleando el Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final: 0,2 µM). Las mediciones de [Ca²⁺]_i se

466
160



Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 312,0, 314,0 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2,6-difluorpiridina.

Preparación de composiciones farmacéuticas

Ejemplo I

Se fabrican tabletas de la composición siguiente por un método convencional.

	<u>mg/tableta</u>
principio activo	100
lactosa en polvo	95
almidón blanco de maíz	35
15 polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón Na	10
estearato magnésico	2
peso de la tableta	<u>250</u>

Ejemplo II

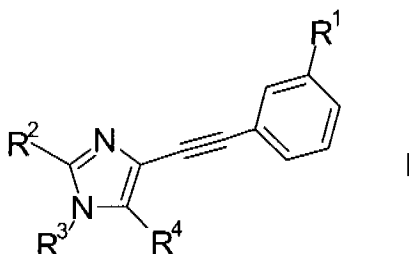
20 Se fabrican tabletas de la composición siguiente por un método convencional.

	<u>mg/tableta</u>
principio activo	200
lactosa en polvo	100
25 almidón blanco de maíz	64

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula general

5



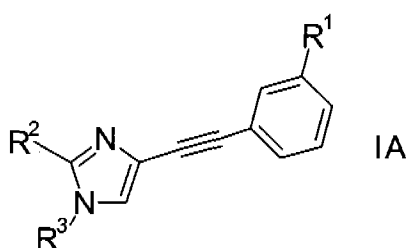
en el que

- 10 R¹ significa halógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H, o ciano;
- R² significa alquilo-C₁-C₆;
- 15 R³ significa pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo, que está substituido o no substituido por uno, dos o tres substituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, alquilo-C₁-C₆-halógeno, ciano, alcoxi-C₁-C₆, NR'R'' o por
- 20 1-morfolinilo, o por 1-pirrolidinilo, substituido o no substituido por (CH₂)_{0,1}OR, o por piperidinilo, substituido o no substituido por (CH₂)_{0,1}OR, o por tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o por
- 25 piperazinilo, substituido o no substituido por alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆;
- R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆;
- R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)_{1,2}-OR;

168
185

R^4 es hidrógeno, $C(O)H$, CH_2R^5 , en donde R^5 es hidrógeno, OH, alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_{12} , así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, de formula general



10 en donde

R^1 significa halógeno, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , CF_3 , o ciano;

R^2 significa alquilo- C_1-C_6 ;

15 R^3 significa pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo, sustituido o no sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo- C_1-C_6 , alquilo- C_1-C_6 -halógeno, ciano, $NR'R''$ o por

1-morfolinilo, o por

20 1-pirrolidinilo, sustituido o no sustituido por $(CH_2)_{0,1}OR$, o por piperidinilo, sustituido o no sustituido por $(CH_2)_{0,1}OR$, o por

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o por

25 piperazinilo, sustituido o no sustituido por alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

R es hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

169

R', R" con independencia entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)_{1,2}-OR; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 3. Un compuesto de la formula según la reivindicación 1, en la que R¹ es cloro o ciano.

 4. Un compuesto de la formula I según la reivindicación 3, en la que R³ es pirimidin-2-ilo sin sustituir o sustituido.

10 5. Un compuesto de la formula I según la reivindicación 4, en la que el compuesto es

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-

15 trifluorometil-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor - pirimidina o

20 3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,

 6. Un compuesto de la formula I según la reivindicación 3, en la que R³ es piridin-2-ilo sin sustituir o sustituido.

25 7. Un compuesto de la formula I según la reivindicación 6, en la que los compuestos son

3-[2-metil]-1-(6-fenil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,

3-[2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,

30 3-[2-metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-

benzonitrilo,

3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-

benzonitrilo,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-pi-

5 ridina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluor-

metil-piridina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-

ridina,

10 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-

ridina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-

ridina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-

15 ridina,

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-

ridina o

4-(6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-

2-il)-tiomorfolina.

20 8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R³ es piridin-3-ilo sin sustituir o sustituido.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, en la que los compuestos son

2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-

25 il]-piridina o

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
ridina.

171
121

10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R^3 es piridazinilo o pirazinilo que pueden estar sustituidos o sin sustituir.

11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, en la que los compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina,

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina o

10 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina.

12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R^3 es furan-3-ilo.

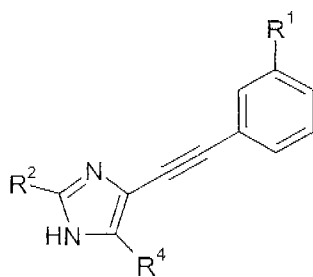
13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que el compuesto es

15 5-(3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol.

14. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

20



(II)

en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

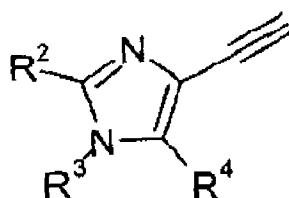
25 con un compuesto de la fórmula III

172

R^3-Z (III)

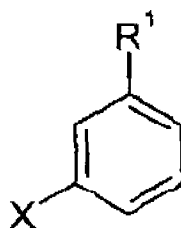
en la que R^3 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y Z es halógeno, con una base como carbonato de potasio o carbonato de cerio en un solvente como dimetilformamida, o un catalizador de Pd, o $B(OH)_2$ y un catalizador de cobre en un solvente como diclorometano o tetrahidrofurano; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



(IV)

10 en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1, por un acoplamiento de Sonogashira con un compuesto de la fórmula V

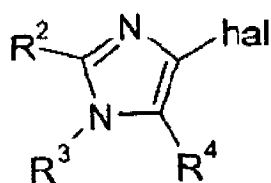


(V)

15 en la presencia de por ejemplo, CuI, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, Et_3N en un solvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la que R^1 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno; o

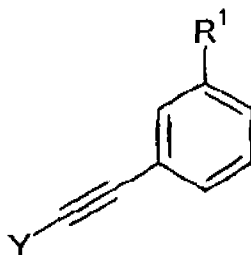
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI

173



(VI)

en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y hal es halógeno, con un compuesto de la fórmula VII



(VII)

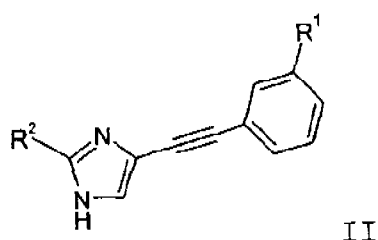
5

en la presencia de CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N, n-Bu₄F en un solvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la que R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en:

- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

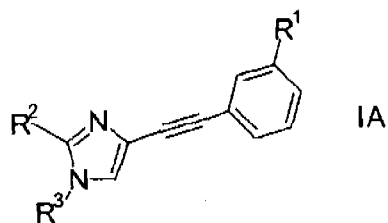
174
12A



con un compuesto de la fórmula



en la que R^3 tiene los significados definidos antes y Z es
 5 halógeno, con una base como carbonato de potasio o
 carbonato de cerio en un solvente como dimetilformamida, o
 un catalizador de Pd,
 o $B(OH)_2$ y un catalizador de cobre en un solvente como
 diclorometano o tetrahidrofurano,
 10 para obtener un compuesto de la fórmula

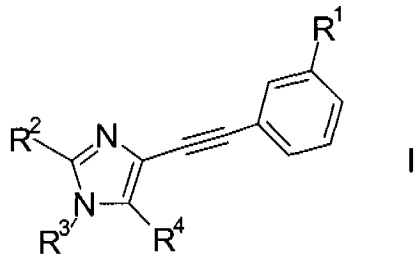


en la que R^1 , R^2 y R^3 tiene los significados definidos en la
 reivindicación 1 y,

b) la reacción del compuesto de formula IA con un
 15 compuesto de formula:



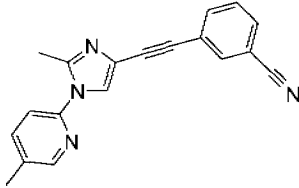
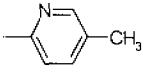
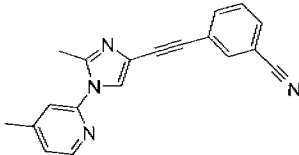
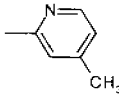
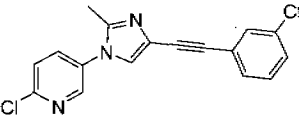
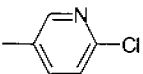
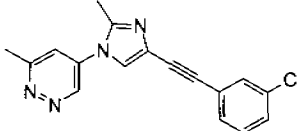
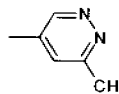
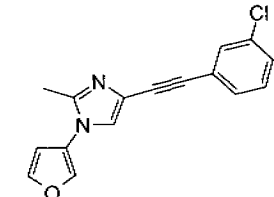
donde Hal es cloro o fluoro, y R^4 es diferente de hidrógeno
 para obtener un compuesto de formula



- en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describieron en la reivindicación 1, y si se desea,
- 5 convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
16. Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos como se reivindicaron en cualquiera de las
- 10 reivindicaciones 1 a 13, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

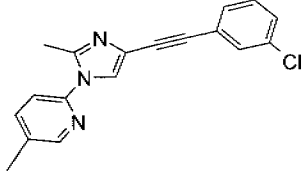
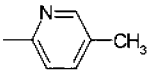
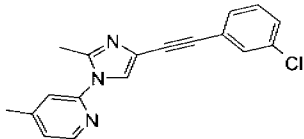
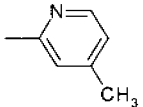
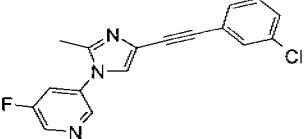
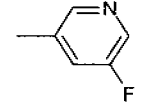
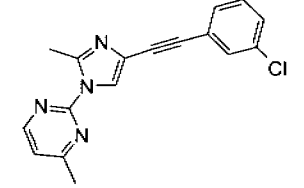
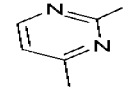
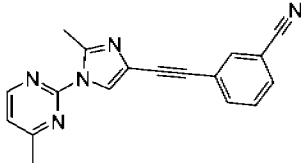
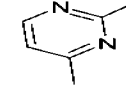
176

Ejemplo.	Nombre	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ^{3w}	R ^{3s}	R ⁴	Ki (mGluR5)
1	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina		Cl	C3		pirimidina			63
2	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	CF3		28
3	3-[2-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	Me		30
4	3-[2-Metil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	CF3		11

5	3-[2-Metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	Me	25
6	3-[2-Metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	Me	26
7	2-Cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina		Cl	C3		piridina	Cl	17
8	5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina		Cl	C3		piridazina	Me	157
9	4-(3-Cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1-imidazol		Cl	C3		furan		11

10	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	Me	11
11	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	F	17
12	3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina		Cl	C3		piridazina	Me	47
13	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	39
14	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina		Cl	C3		piridina	CF3	38

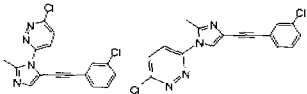
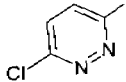
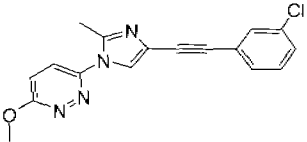
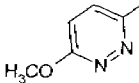
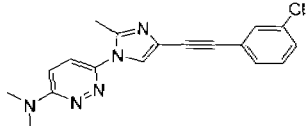
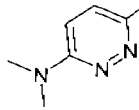
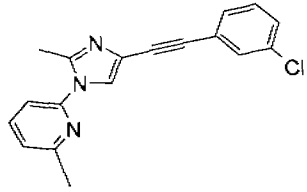
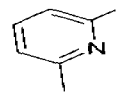
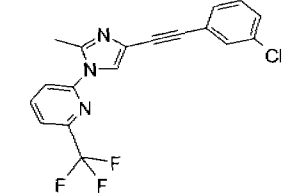
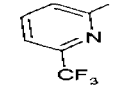
178
105

15	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	16
16	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	18
17	3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina		Cl	C3		piridina	F	19
18	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	Me	11
19	3-[2-Metil-1-(4-metil-pirimidin-2-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		pirimidina	Me	27

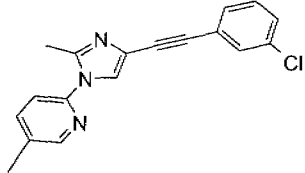
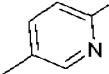
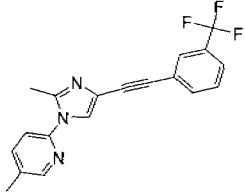
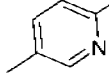
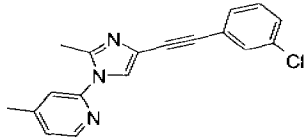
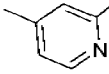
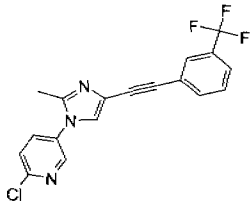
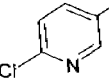
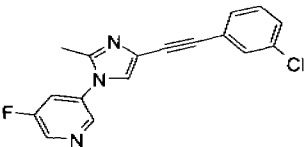
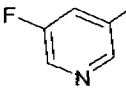
1001
1001

20	3-[1-(4-Metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		pirimidina OMe	11
21	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina		Cl	C3		pirazina	18
22	3-(2-Metil-1-pirazin-2-il-1-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo		CN	C3		pirazina	60
23	4-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	104
24	3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina		Cl	C3		piridazina Me	53

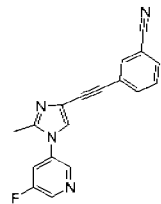
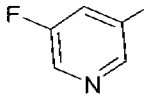
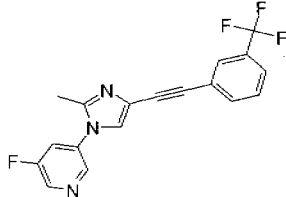
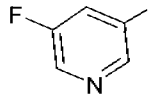
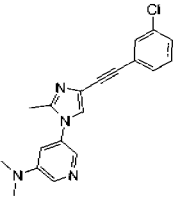
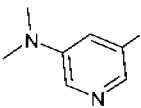
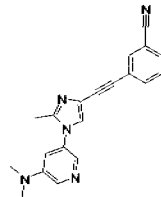
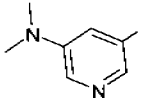
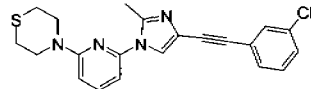
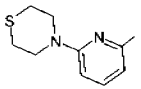
180

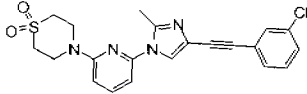
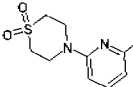
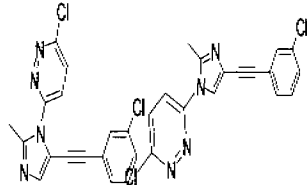
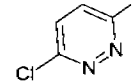
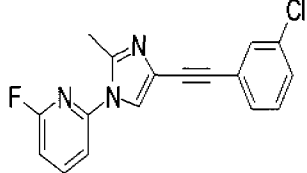
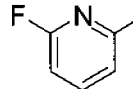
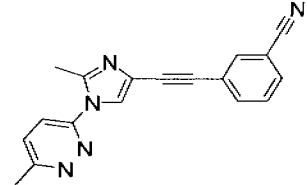
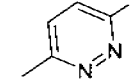
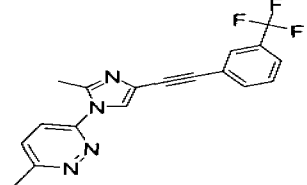
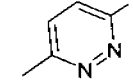
25	3-Cloro-6-[5-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina; compuesto con 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina		Cl	C3		piridazina	Cl	32
26	3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metoxi-piridazina		Cl	C3		piridazina	OMe	94
27	{6-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazin-3-il}-dimetil-amina		Cl	C3		piridazina	N(Me)2	130
28	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	39
29	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina		Cl	C3		piridina	CF3	38

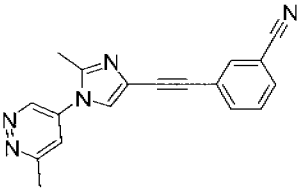
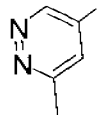
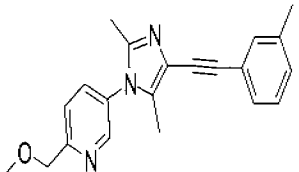
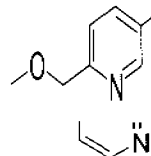
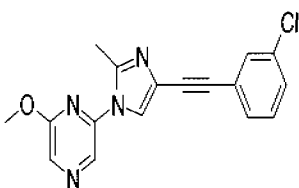
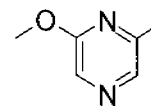
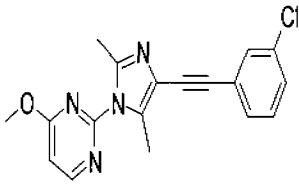
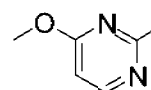
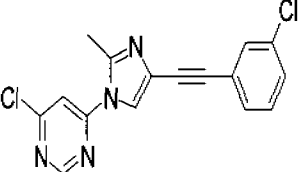
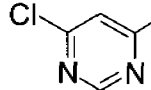
188

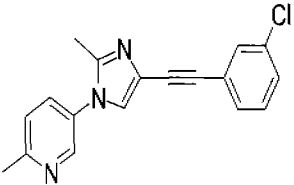
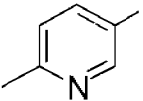
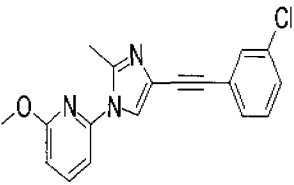
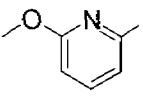
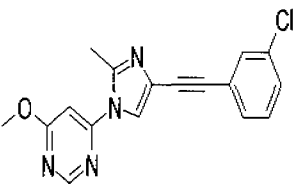
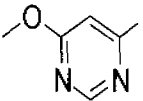
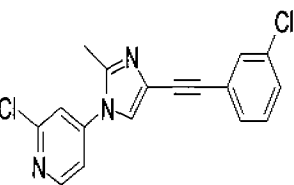
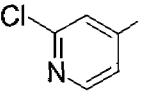
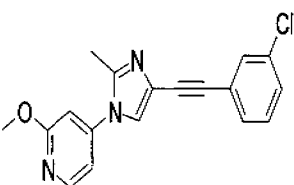
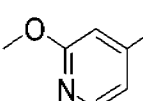
30	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	16
31	5-Metil-2-[2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina		CF3	C3		piridina	Me	88
32	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	18
33	2-Cloro-5-[2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina		CF3	C3		piridina	Cl	66
34	3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina		Cl	C3		piridina	F	19

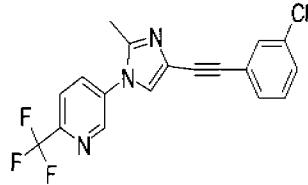
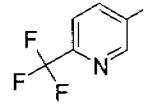
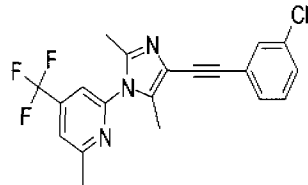
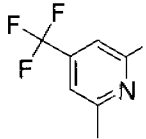
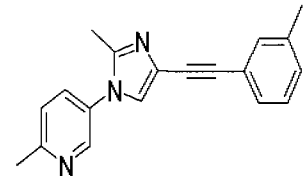
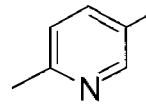
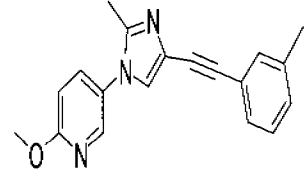
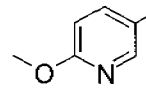
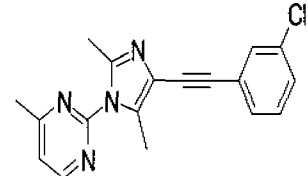
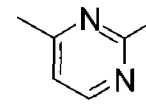
182

35	3-[1-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2-metil-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	F	39
36	3-Fluoro-5-[2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina		CF3	C3		piridina	F	62
37	{5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-dimetil-amina		Cl	C3		piridina	N(Me)2	49
38	3-[1-(5-Dimetilamino-piridin-3-il)-2-metil-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridina	N(Me)2	99
39	4-{6-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina		Cl	C3		piridina	tiomorfolina	9

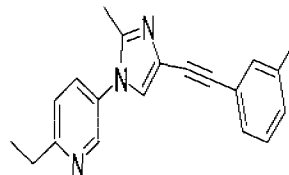
40	4-{6-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina 1,1-dioxido		Cl	C3		piridina	dioxo-tiomorfolina	68
—	3-Cloro-6-[5-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina; compuesto con 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina		Cl	C3		piridazina	Cl	32
—	2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina		Cl	C3		piridina	F	34
—	3-[2-Metil-1-(6-metil-piridazin-3-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridazina	Me	238
—	3-Metil-6-[2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridazina		CF3	C3		piridazina	Me	330

3-[2-Metil-1-(6-metil-piridazin-4-il)-1-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo		CN	C3		piridazina	Me	567
2-Cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina		Cl	C3		pirazina	Cl	4
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metoxi-pirazina		Cl	C3		pirazina	OMe	9
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-4-metoxi-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	OMe	Me 13
4-Cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	Cl	14

5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	14
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metoxi-piridina		Cl	C3		piridina	OMe	14
4-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metoxi-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	OMe	14
2-Cloro-4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina		Cl	C3		piridina	Cl	18
4-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metoxi-piridina		Cl	C3		piridina	OMe	18

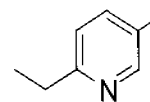
5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-trifluorometil-piridina		Cl	C3		piridina	CF3		20
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluorometil-piridina		Cl	C3		piridina		Me	21
2-Metil-5-(2-metil-4- <i>m</i> -toluiletinil-imidazol-1-il)-piridina		Me	C3		piridina	Me		26
2-Metoxi-5-(2-metil-4- <i>m</i> -toluiletinil-imidazol-1-il)-piridina		Me	C3		piridina	OMe		26
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	Me	Me	28

2-Etil-5-(2-metil-4-*m*-toluiletinil-imidazol-1-il)-piridina



Me

C3

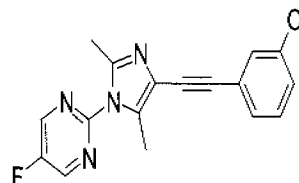


piridina

Et

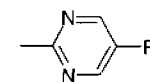
31

2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluoro-pirimidina



Cl

C3

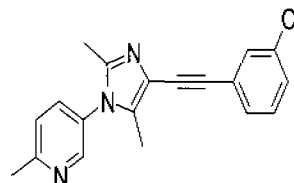


pirimidina F

Me

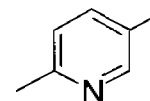
31

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



Cl

C3



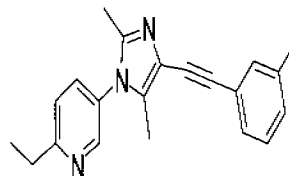
piridina

Me

Me

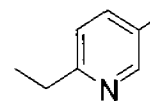
38

5-(2,5-Dimetil-4-*m*-toluiletinil-imidazol-1-il)-2-etil-piridina



Me

C3



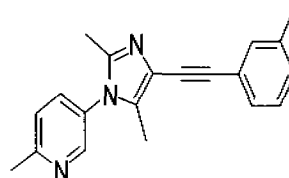
piridina

Et

Me

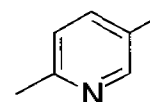
45

5-(2,5-Dimetil-4-*m*-toluiletinil-imidazol-1-il)-2-metil-piridina



Me

C3



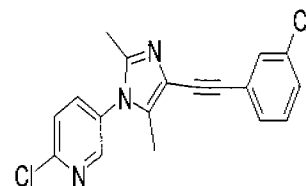
piridina

Me

Me

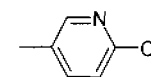
45

2-Cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-piridina



Cl

C3



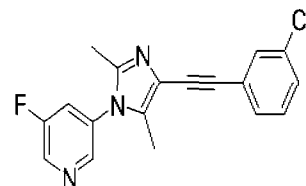
piridina

Cl

Me

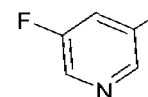
48

3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina



Cl

C3



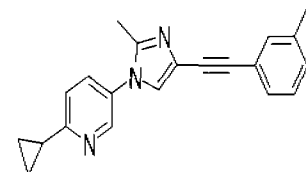
piridina

F

Me

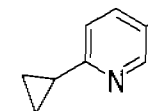
49

2-Ciclopropil-5-(2-metil-4-*m*-toluiletinil-imidazol-1-il)-piridina



Me

C3

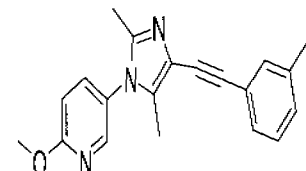


piridina

ciclopropil

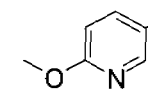
51

5-(2,5-Dimetil-4-*m*-toluiletinil-imidazol-1-il)-2-metoxi-piridina



Me

C3



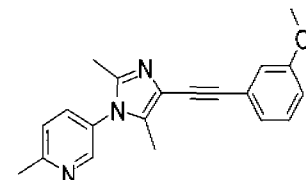
piridina

OMe

Me

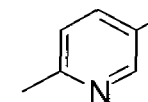
55

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



OMe

C3



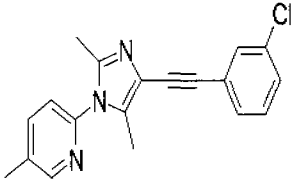
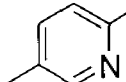
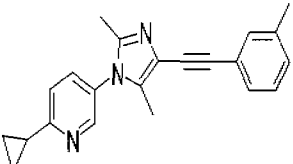
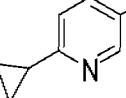
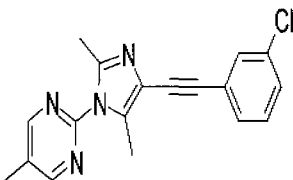
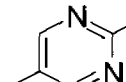
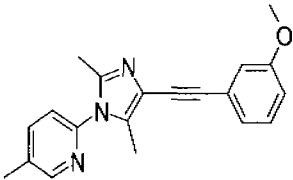
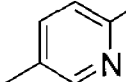
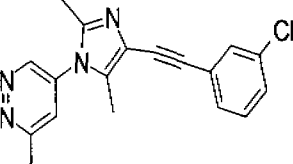
piridina

Me

Me

59

189

2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina		Cl	C3		piridina	Me	Me	62
2-Ciclopropil-5-(2,5-dimetil-4- <i>m</i> -toluiletinil-imidazol-1-il)-piridina		Me	C3		piridina	ciclopropil	Me	82
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-metil-pirimidina		Cl	C3		pirimidina	Me	Me	82
2-[4-(3-Metoxi-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina		OMe	C3		piridina	Me	Me	105
5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina		Cl	C3		piridazina	Me	Me	239

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05-123374

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4439 Y A61K 31/496

Concepto Técnico No. 458

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/006111

Fecha de Presentación Internal. Junio 07 de 2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: Folios: 65 a 110 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 111 a 118 como se radicó inicialmente
Folios: 167 a 175 modificadas
- 1.3. Prioridad: EP No. 03012290.7 del 12 de Junio de 2003
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45: Folios: 145 a 191

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad es aceptada, dado que cumple con los requisitos establecidos.

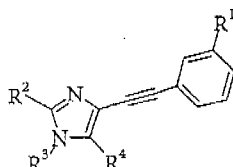
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

"DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO".

El objeto de la presente solicitud es proveer derivados de imidazol, sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas; los cuales son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, tales como procesos degenerativos en el sistema nervioso central o de ansiedad y dolor.

- Reivindicaciones 1 a 13: Compuesto de fórmula (I):



- Reivindicaciones 14 a 15: Proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I)
- Reivindicación 16: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de poner derivados de imidazol; los cuales son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, tales como procesos degenerativos en el sistema nervioso central o de ansiedad y dolor.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona: compuestos de fórmula (I), sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la IPC: A61K 31/4439 Y A61K 31/496

4. De la solicitud de Patente:

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio sí cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud se refiere a una sola invención, así que la misma sí cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo al artículo 25 de la Decisión 486.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La materia objeto de la solicitud es considerada una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La materia objeto de la solicitud es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de las excepciones del artículo 20 de la Decisión 486.

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

La materia objeto de la solicitud no se refiere a usos, ya que esta referida a un proceso para la preparación de un derivado 14-hidroxinormorfinona.

9. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 12 de 2003; y una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Se aceptan los argumentos dados por el solicitante en lo que respecta a: capítulo descriptivo, capítulo reivindicatorio, nivel inventivo y el nuevo capítulo reivindicatorio, presentado.

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Se procedió a evaluar los requisitos de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 16 se refieren a derivados de imidazol heteroaril sustituidos de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento de los compuestos y composiciones farmacéuticas reivindicados en la presente solicitud con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos, procesos de obtención, ni composiciones farmacéuticas iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 16 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 16 se refieren a derivados de imidazol heteroaril sustituidos de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El estado de la técnica revela derivados de feniletanilo o feniletinilo como agonistas del receptor de glutamato; los cuales presentan acción antagonista al receptor de glutamato.

La presente invención describe derivados de imidazol heteroaril sustituidos que tienen diferencias estructurales significativas con respecto al estado de la técnica, entre ellas, la definición del radical R3, el cual presenta definiciones para el mismo (heteroarilos sustituidos o sin sustituir), que no se encuentran en D1; como lo son por ejemplo: pirimidina, piridina, piridazina, los mismos sustituidos por: metilo, Cl, F, tiomorfolina, metoxi, entre otros y soportados los mismos a través de los ejemplos presentes en el capítulo descriptivo.

Los compuestos de la invención demuestran tener actividad y selectividad en su capacidad de unión al receptor mGluR5; lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para una persona medianamente versada en el estudio de este tipo de compuestos.

Por lo tanto la materia reivindicada se considera que tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 18 de la decisión 486.

11.1 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La materia relacionada en las reivindicaciones 1 a 16, relacionadas con la Derivados de Imidazol heteroaril sustituidos, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas; tienen Aplicación Industrial.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda conceder las Reivindicaciones 1 a 16 (folios 167 a 175).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 458	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202080
--------------------------	---