

413

113

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-077652-00008-0000

Fecha: 2010-08-19 17:10:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

Expediente: 06-077.652

Titular: ASTRAZENECA AB

Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de **ASTRAZENECA AB**, por medio del presente memorial acudo a la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** al Oficio de Requerimiento No. 2213, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD, EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Con el fin de superar las objeciones que por claridad, excepción de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso planteo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por dieciséis (16) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

i. La nueva reivindicación independiente 1 se ha modificado para definir los sustituyentes P, R¹, A, Q y R² de forma específica, evitando así el uso de términos que evocan géneros funcionales. El grupo arilo ha sido definido como fenilo y el grupo heteroarilo especifica el grupo de radicales posibles en cada caso.

ii. Por su parte, las reivindicaciones dependientes 2 a 14 limitan las definiciones de los sustituyentes característicos de los compuestos de formula I y de conformidad con el fraseo de la nueva reivindicación independiente, las mismas hacen referencia a las sales e hidratos de los mismos.

414

2

iii. Como resultado de lo anterior, las reivindicaciones 3 y 9 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

iv. El nuevo pliego reivindicatorio ha eliminado las reivindicaciones 21 y 22 referentes al uso del compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento. En este mismo sentido, se han eliminado las reivindicaciones 19 y 20 referentes al uso de los compuestos en tratamientos terapéuticos.

v. Así mismo, se han eliminado las reivindicaciones 23 a 28 referentes al método de tratamiento terapéutico.

vi. Finalmente, se han eliminado dos compuestos de la nueva reivindicación 15.

Me permito anotar que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario limitan la misma, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. En consecuencia, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos de los artículos 30 y 34 de la D. 486.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad, excepción de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso planteo su Despacho, puesto que se están reivindicando compuestos y composiciones de conformidad con el artículo 14 de la D. 486.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador acepte las modificaciones propuestas y proceda con el respectivo estudio de patentabilidad.

NOVEDAD

El Despacho considera que la invención de mi representada se ve afectada en su novedad por D3, toda vez que al efectuar la comparación técnica entre los elementos característicos que definen los compuestos de la invención con la anterioridad citada, fue posible concluir que existe identidad técnica entre los mismos.

415

4153

Puntualmente, el Despacho considera que D3 anticipa la materia reivindicada por los siguientes motivos:

- i. Fórmula genérica Ia (columna 4, líneas 64-68)
- ii. Ejemplo 36 1-[5-cloro-2-hidroxi-3-propil-4-[[3-[1-[3-(3-piridinil)propil]-1H-tetrazol-5-il]fenil]metoxi]-fenil]etanona (columna 4, líneas 7-9).
- iii. Ejemplo 5 (columna 3, líneas 7-9), es decir: 1-[2-hidroxi-3-propil-4-[[3-[2-(1H-imidazol-1-il)propil]2H-tetrazol-5-il]fenil]metoxi]fenil]etanona.

Establece el artículo 16:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica [...]".

En este sentido, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de la Comunidad Andina¹, establece:

"Una invención tal como se reivindica se considera nueva si no forma parte del estado de la técnica....

*Para determinar la novedad de una invención, se debe **comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de patentabilidad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definida por las reivindicaciones con los del estado de la técnica."*² (Negrita fuera del texto)

El objeto de protección de la invención de mi representada son compuestos de tetrazol de acuerdo con la formula I que presentan actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), especialmente en los receptores mGluR5. (1)

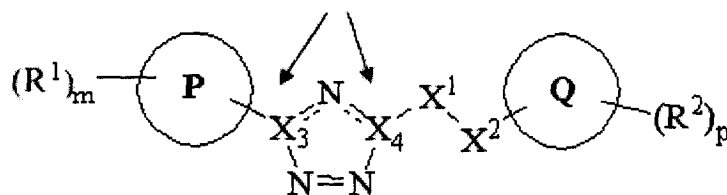
¹ Documento realizado por la Oficinas de Patentes de los Países Miembros de la Comunidad Andina además de la OMPI y el IMPI, IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004.

² Ibidem, Pág. 63 a 65.

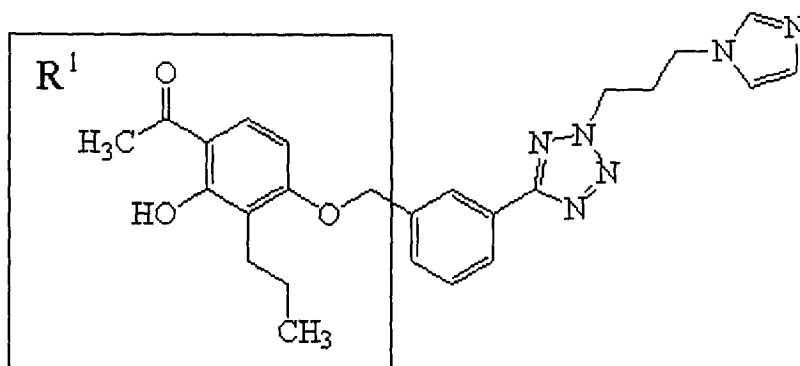
Por su parte, D3 revela compuestos tetrazoles N-alquilados 5-sustituidos reportados como útiles como agentes anti-alérgicos y para tratar enfermedades cardiovasculares.

El compuesto de la fórmula genérica Ia y el compuesto del ejemplo 36, revela un tetrazol en el cual los átomos de carbono y nitrógeno adyacentes están sustituidos. Por el contrario, los compuestos reivindicados por mi representada no presentan tal sustitución. Específicamente, el tetrazol de los compuestos reivindicados se sustituye sobre átomos no adyacentes.

En otras palabras, en los nuevos compuestos de tetrazol reivindicados, las sustituciones están separadas por un nitrógeno. Veamos:



Con respecto al ejemplo 5, respetuosamente le hago notar al Señor Examinador que el mismo es ambiguo, ya que como lo habrá notado, en dicho compuesto falta un paréntesis. No obstante lo anterior, se asume que el compuesto objetado es el siguiente:



Nótese que dicho compuesto no cumple con la definición de R¹ según el pliego reivindicatorio, el cual no abarca dicho sustituyente.

(2)

Por la tanto, según los lineamientos del artículo 16 y del Manual Andino la invención de mi representada goza de novedad a la luz de D3, toda vez que dicha anterioridad no contiene explícitamente todas la características de la invención de mi representada, ya que el tetrazol

4/7
5/12

de los compuestos reivindicados se sustituye sobre átomos no adyacentes al contrario del compuesto de la fórmula genérica Ia y el compuesto del ejemplo 36 y el sustituyente R¹ según el ejemplo 5 no hace parte el ámbito de protección.

NIVEL INVENTIVO

El Despacho considera que D1 y D2 combinados afectan el nivel inventivo de la invención de mi representada.

Establece el artículo 18:

“Art. 18

Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Con respecto a lo anterior, es importante definir los conceptos de aquello que es obvio y evidente.

Según la jurisprudencia del Tribunal, es obvio “aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad””.³ Por otro lado, el Tribunal define aquello que es evidente como “la certeza clara y manifiesta de lo que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda”.⁴

Así, los conceptos de obvio y evidente están asociados al hecho de que la solución propuesta por la invención de mi representada se encuentre enseñada o sugerida en el estado del arte, D1 y D2.

A este respecto, el Manual Andino⁵ en la sección 10.8. referente al nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, establece que en el área de la Química un compuesto o una

³ Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

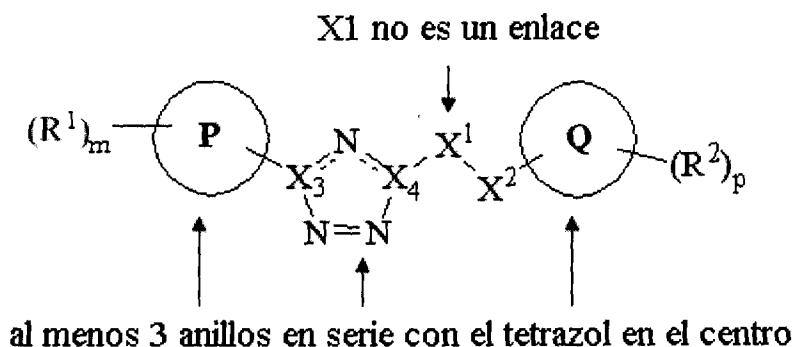
⁴ Ibidem.

composición química (preparación farmacéutica) tienen nivel inventivo si se cumple alguno de los dos requisitos siguientes :

“- el compuesto tenga una estructura inesperada (caso poco frecuente); o
- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso mas frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)” (Negrita fuera del texto).

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 y los conceptos expuestos por el Manual Andino y el Tribunal Andino procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de D1 y D2, por cuanto las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto técnico inesperado.

Los compuestos objeto de protección tienen al menos 3 anillos en serie con un tetrazol como el anillo central. Al menos uno de los otros anillos (es decir, el anillo Q) es triazol, piperazina, imidazol, tetrahydrotriazolopiridilo, tetrahydrotriazolopirimidinilo, dihydrotriazolotiazina, tetrahydrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno o dihidropirrolotriazol. El tetrazol está unido al anillo Q por medio de un unión X^1-X^2 , en donde X^1 no es un enlace, sino que es C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, NR^3 , O, S, CR^3R^4 , SO o SO_2 . Veamos:



Por su parte D1 y D2 revelan de forma general compuestos que presentan un tetrazol sustituido directamente, o por un puente con una porción que contiene heteroarilo. Si bien dichos documentos describen a los compuestos como moduladores de mGluR5 ninguno,

⁵ Manual Andino de Patentes. Pág.82.

4/9 via

sugieren o proveen motivación alguna sobre la posibilidad de seleccionar los compuestos reivindicados por la presente solicitud.

D1 ejemplifica 236 compuestos específicos mientras que D2 ejemplifica 347 compuestos específicos y **ninguno de estos 583 ejemplos muestra un compuesto que comprende un puente que contenga X¹. Por el contrario, los tetrazoles en todos los compuestos ejemplificados presentes en D1 y D2 se unen directamente al heteroarilo.**

Así, una persona versada en la materia teniendo a disposición las enseñanzas de D1 y D2 no podrían llegar a los compuestos con el puente que contiene X¹ de los compuestos de la presente invención.

En vista de lo anterior y según los lineamientos dados por el Tribunal Andino de aquello obvio o evidente, se puede concluir que a partir de la información obtenida de D1 y D2, las modificaciones realizadas a los compuestos de mi representada no *saltan a la vista de manera clara y directa y sin la menos duda* y por lo tanto no son obvias o evidentes.

Adicionalmente, me permito anotar que D1 y D2 no proveen actividad específica para los compuestos que revelan. Por ejemplo, D1 afirma que la actividad inhibitoria puede ser medida usando un ensayo basado en células, es decir: el ensayo de flujo de calcio (página 54, líneas 8-25). D1 continúa afirmando que sus compuestos presentan preferentemente valores IC₅₀ de menos que 1 μ M en el ensayo de flujo de calcio y, más preferentemente, presentan valores de IC₅₀ de menos de 100 nM (página 55, líneas 25-29).

Sin embargo, D1 no identifica cuales de estos compuestos tienen esta actividad particular, sino por el contrario, provee sólo una discusión general de actividades, tal como que los compuestos de los ejemplos 1-206 poseen menor que 10 μ M en un ensayo de flujo de calcio (página 55, líneas 30-32), y que los compuestos de los ejemplos 207-236 tienen una actividad inhibitoria mayor que 10 μ M (página 91, líneas 4-5).

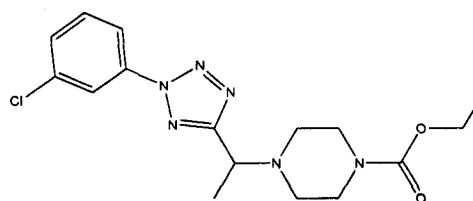
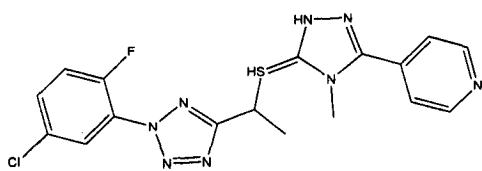
Dado que ninguno de los compuestos presenta un puente que contiene X¹, las diferencias en actividad no proveen información que permita a una persona versada en la materia a seleccionar los compuestos de la presente invención.

En este sentido, respetuosamente pongo de presente que un experto en la materia basado en sus conocimientos puede afirmar que la modificación de un compuesto farmacéutico activo conocido, tiene uno de cuatro resultados en términos de actividad. A saber, (i) el compuesto modificado puede no tener actividad; (ii) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad, reducido pero todavía detectable; (iii) el compuesto modificado puede tener el mismo nivel de actividad; y (iv) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad incrementado.

Por lo tanto, sin un entendimiento muy detallado de la relación estructura-actividad de una clase particular de compuestos, no es posible predecir cual de los cuatro descritos será el resultado que se observará para cualquier compuesto particular probado – sin importar la cercanía estructural de dicho compuesto con relación al compuesto activo conocido.

En el presente caso, se observa que un entendimiento detallado de la relación estructura-actividad de los compuestos reivindicados no pudo haber sido derivado simplemente del estudio de D1 y D2. Por consiguiente, una persona versada en la materia, partiendo de las anterioridades citadas no hubiera esperado que los compuestos modificados de este modo presentarán actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), especialmente en los receptores mGluR5.

Adicionalmente, se observa claramente a partir de los valores IC_{50} , que los compuestos de la presente invención son antagonistas a mGluR5 efectivos. Nótese como la presente solicitud provee valores específicos de IC_{50} de 55 nM y 132 nM para los siguientes 2 compuestos:



Ambos compuestos con un puente que contiene X^1 entre el tetrazol y el anillo Q.

Por lo tanto, toda vez que no existe referencia en D1 o D2 con respecto a los compuestos reivindicados, es un error concluir – diferente a un análisis ex post facto – que la actividad

4212219

de las moléculas descritas en dichos documentos habría sido preservada en las moléculas de la presente invención teniendo en cuenta el puente que contiene X¹.

En conclusión, más allá de ejemplificar 583 compuestos, D1 o D2 fallan en ejemplificar al menos un compuesto que posea un puente que contenga X¹ o datos que demuestren o sugieran que dichos compuestos tendrían actividad farmacéutica.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en D1 o D2 con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una mejora en la actividad; se puede concluir, que D1 y D2 (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

ANEXOS

i. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por (16) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a la Sra. Jefe de la División de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De la señora Jefe de la División de Nuevas Creaciones,

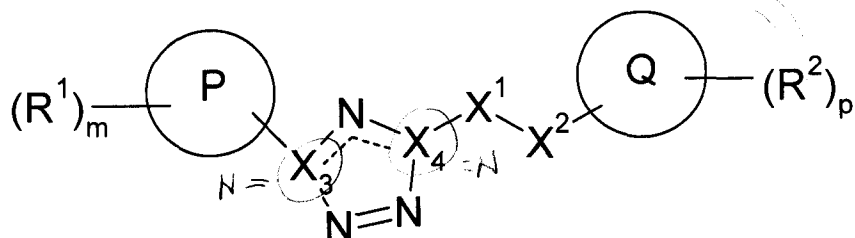

MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73583 del C.S. de la J.

N/Ref: 58616
PC-465030

422 22 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal, donde el compuesto se corresponde con la fórmula I:



en donde:

uno de X_3 y X_4 es N;

uno de X_3 y X_4 es C;

P se selecciona entre fenilo y heteroarilo;

si m es 1 entonces R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P en una meta-posición del anillo P respecto del punto de unión de P a X^3 ;

si m es 2 entonces R^1 se une a P via carbón átomos en el anillo P en las posiciones 2 y 5 del anillo P;

R^1 se selecciona entre el grupo formado por hidroxil, halo, nitro, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo, C_{1-6} alquilo, OC_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, OC_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, OC_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, OC_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilfenilo, OC_{0-6} alquilfenilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CNR^5)OR^5$, C_{1-6} alquil OR^5 , OC_{2-6} alquil OR^5 , C_{1-6} alquil $(CO)R^5$, OC_{1-6} alquil $(CO)R^5$, C_{0-6} alquil CO_2R^5 , OC_{1-6} alquil CO_2R^5 , C_{0-6} alquilciano, OC_{2-6} alquilciano, C_{0-6} alquil NR^5R^6 , OC_{2-6} alquil NR^5R^6 , C_{1-6} alquil $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} alquil $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil SR^5 , OC_{2-6} alquil SR^5 , C_{0-6} alquil $(SO)R^5$, OC_{2-6} alquil $(SO)R^5$, C_{0-6} alquil SO_2R^5 , OC_{2-6} alquil SO_2R^5 , C_{0-6} alquil $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} alquil $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} alquil $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6}

423523

${}_{6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, SO_3R^5 , furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclohexenilo;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por $\text{C}_{2-3}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-3}\text{alquenilo}$, NR^3 , O, S, CR^3R^4 , SO y SO_2 ;

X^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^3R^4 , O, S, NR^3 , SO y SO_2 ;

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilciano}$, oxo, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilhalo}$, halo, $\text{C}_{1-4}\text{alquilC}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilOR}^5$ y $\text{C}_{0-4}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$;

Q es seleccionado entre triazol, piperazina, imidazol, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno y dihidropirrolotriazol;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxilo, $\text{C}_{0-6}\text{alquilciano}$, $=\text{NR}^5$, $=\text{O}$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilhalo}$, halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilfenilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilcicloalquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterocicloalquilo}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{OC}_{0-6}\text{alquilfenilo}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $(\text{CO})\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{0-4}\text{alquil}(\text{S})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilOR}^5$, $\text{C}_{0-4}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, isoquinolina, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indazol, indolina, benzoimidazol, benzooxazolilo, benzofurilo,

imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxalopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, purinilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno y dihidropirrolotriazol, donde:

el furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, isoquinolina, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indazol, indolina, benzoimidazol, benzooxazolilo, benzofurilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxalopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, purinilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno y dihidropirrolotriazol puede sustituirse con uno o más A;

cualquier C₁₋₆alquilo, fenilo, o heteroarilo definido bajo R¹, R² y R³ puede sustituirse con uno o más A ;

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₂₋₆alquenilo, C₀₋₃alquilfenilo, C₀₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alquilciano, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, isoquinolina, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indazol, indolina, benzoimidazol, benzooxazolilo, benzofurilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxalopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, purinilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno y dihidropirrolotriazol

425-29 13

ridilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclohexenilo;

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y fenilo:

m es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

excepto cuando se define de otra manera, cualquier heteroarilo del compuesto se selecciona independientemente entre tiofeno, tienilo, piridilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolonilo, oxazolonilo, tiazolonilo, tetrazolilo y tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, benzo

furilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo y purinilo;

con la salvedad de que el compuesto no sea:

1-(2-benzotiazolil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil]-piperazina,

1-(4-acetilfenil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil]-piperazina, o

5-(5-metil-2-furanil)-N-(2-fenil-2H-benzotriazol-5-il)-2H-tetrazol-2-acetamida.

Disclaimer

2. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde:

X_3 es N, y

X_4 es C.

3. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 2, donde P es fenilo.

4. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona entre halo, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo y C_{0-6} alquilciano.

5. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 4, donde R^1 se selecciona entre Cl, F, ciano, y metilo.

6. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde X^1 es

426 426 14

CR^3R^4 .

7. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 6, donde X^2 se selecciona entre CR^3R^4 , O, S, y NR^3 .

8. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde Q es triazol.

9. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde X^2 es un enlace.

10. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde Q es piperazina.

11. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde Q es triazol, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno y dihidropirrolotriazol.

12. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde R^2 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilhalo, C_{3-6} cilcoalquilo, C_{0-6} alquilfenilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, y $O(CO)C_{1-4}$ alquilo.

13. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1 donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidono, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, isoquinolina, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indazol, indolina, benzoimidazol, benzooxazolilo, benzofurilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxalopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, purinilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno, y dihidropirrolotriazol, donde:

cualquier estructura de anillo dicha puede sustituirse con uno o más A.

14. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, donde A se

427 ^{42x15}

selecciona entre el grupo formado por halo, $-OC_{1-6}alquilo$, $C_{0-6}NR^5R^6$, y $C_{1-6}alquilhalo$.

15. Un compuesto, donde el compuesto se selecciona entre:

4-([2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil)piperazin-1-carboxilato de etilo,

etiléster de ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

4-[5-([2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil)tio]-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il] piridina,

4-[5-([1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil)tio]-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina,

4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

etiléster de ácido 4-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-piperazin-1-

428 528 16

carboxílico,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-
piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-
piridina,

4-[4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-tetrazol-2-il]-
benzonitrilo,

3-[5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il]-
benzonitrilo

3-[5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il]-benzo-
nitrilo4-[4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilme-
tilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-[1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil]-4H-
[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-[1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil]-4-metil-4H-
[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-
amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-
amina,

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-
3-il)-amina,

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-
[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

429 w29

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amina,

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-Piridin-4-il-8-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-

- tetraaza-azuleno,
- 3-Piridin-4-il-8-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,
- 4-(5-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,
- 4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,
- 4-[4-Metil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,
- 4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,
- 4-{5-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,
- 4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
- 4-{5-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

431 231

4-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-
piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-
3-il}-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-
[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{5-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-
piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-
piridina,

3-[5-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-ben-
zonitrilo,

3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-
benzonitrilo,

3-(5-{[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-metil}-tetrazol-2-il)-
benzonitrilo,

3-(5-{1-[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-etil}-tetrazol-2-il)-
benzonitrilo,

20
f32 a32

3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

3-[5-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

(R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol,

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

3-[4-Metil-5-({[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-({[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}metil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

3-[4-Metil-5-({1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-(1-{{5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio}etil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

- 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,
- 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,
- 2-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,
- 1-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-4-(3-nitropiridin-2-il)piperazina,
- 8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 3-(2-Cloro-6-metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-Tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 8-{[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-8(5H)-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-iodofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,
- 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- 3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepin-9-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- 3-(5-{[3-(2,6-Dimetoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- (R) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-

934
u3

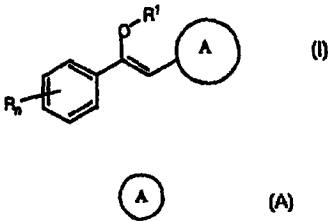
- il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- (S) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,
- (R) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,
- (S) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,
- (R) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,
- (S) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,
- (R) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,
- (S) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,
- (R) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,
- (S) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,
- 4-(5-{(S)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
- 2-(3-Cloro-fenil)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-etil}-2H-tetrazol,
- 3-(5-{(R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
- 4-(5-{2-[5-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,
- 4-(5-{(R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina, y
- 2-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-imidazo[4,5-b]piridina.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD3 236
436

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 31/41, C07D 257/04, 233/60, 249/08	A1	(11) International Publication Number: WO 99/08678 (43) International Publication Date: 25 February 1999 (25.02.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04890 (22) International Filing Date: 6 August 1998 (06.08.98) (30) Priority Data: 97114065.2 14 August 1997 (14.08.97) EP (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH). (72) Inventors: ADAM, Geo; Untere Staltenstrasse 8, D-79650 Schopfheim (DE). KOLCZEWSKI, Sabine; Binzener Strasse 7a, D-79539 Lörrach (DE). MUTEL, Vincent; 15, place des Maréchaux, F-68100 Mulhouse (FR). STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rheinfelden (CH). WICHMANN, Jürgen; Im Wolfischbühl 32, D-79585 Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes; Riedlistrasse 13, D-79576 Weil am Rhein (DE). (74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: HETEROCYCLIC VINYLETHERS AGAINST NEUROLOGICAL DISORDERS  (I) (A) (57) Abstract The invention is concerned with the use of compounds of general formula (I), wherein R signifies halogen or lower alkyl; n signifies 0-3; R¹ signifies lower alkyl; cycloalkyl; benzyl optionally substituted by hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzoyl optionally substituted by amino, lower alkylamino or di-lower alkylamino; acetyl or cycloalkyl-carbonyl; and (A) signifies an aromatic 5-membered residue which is bonded via a N-atom and which contains further 1-3 N atoms in addition to the linking N atom, as well as their pharmaceutically acceptable salts as therapeutically active substances, especially for the control or prevention of acute and/or chronic neurological disorders.		

Ethernet 10/100

Tarjeta de red estándar

Estado:	Conectado
Velocidad, duplex:	100 Mbps, Full Duplex (Automático)
Fecha y hora actuales:	2011-01-24 14:37
Tiempo de espera de fin de trabajo:	90
UAA (MAC):	0021B7104F46 
Versión de firmware:	NR.APS.N310
Información sobre compilación de red:	19-Oct-08 23:13, mls-bld

Valores de opción de red integrada

Tipo de impresora:	Lexmark E360dn
--------------------	----------------

TCP/IP

Activo:	Activado
Activar DHCP:	Activado
Activar AutoIP:	No
Origen de la dirección:	DHCP
Dirección IP:	10.20.5.159
Máscara de red:	255.255.0.0
Gateway:	10.20.2.1
Nombre de dominio completo:	ET0021B7104F46.sic.local
Estado de WINS:	Sin registrar
Servidor WINS:	0.0.0.0
Servidor DHCP:	10.20.100.1
Dirección de servidor DNS:	10.20.1.95
Nombre de Zero Configuration:	Lexmark E360dn

IPv6

Activo:	Activado
Nombre de dominio completo:	ET0021B7104F46.sic.local
DHCPv6:	Activado
IPv6 Origen de dirección:	Automático
Dirección IPv6:	fe80::221:b7ff:fe10:4f46

AppleTalk*

Activo:	Sí
Nombre:	ET0021B7104F46 Lexmark E360dn
Tipo:	LaserWriter
Zona:	*
Dirección:	10.20.1.95,4819

0016
65359.70

Port 9100
TCP/IP

Información del trabajo
Propietario del trabajo:
Sistema operativo del host:
Nombre del archivo:
Origen del trabajo:
Nombre de cola:

Página banner

437
23

The following Examples are intended to illustrate the manufacture of the specific novel compounds in more detail.

5

Example 11-[2-2-(2,4-Dichloro-phenyl)-vinyl]-2-benzyloxy-1H-[1,2,4]triazole

- a) 10 g (44.8 mmol) of 2,2',4'-trichloroacetophenone were added portionwise at room temperature to a solution of 9.3 g (134 mmol) of triazole in 50 ml of dimethylformamide and stirred at 80°C for 16 hours. The reaction mixture was added to 100 ml of 2N sodium hydroxide solution and extracted three times with 100 ml of ethyl acetate each time. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and concentrated in a vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol 100:5). 2.8 g (25%) of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethanone were obtained as a yellow-brown solid.
- b) 670 mg (2.62 mmol) of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethanone in 12 ml of tetrahydrofuran and 4 ml of 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone were added to a suspension of 171 mg (3.92 mmol) of sodium hydride (55% in mineral oil) in 15 ml of tetrahydrofuran and 5 ml of 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) and stirred at room temperature for 3 hours. Thereafter, 396 mg (5.24 mmol) of benzyl bromide were added and [the mixture] was stirred at room temperature for a further 16 hours. The tetrahydrofuran was removed under a vacuum, the residue was added to 50 ml of water and extracted three times with 50 ml of diethyl ether each time. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and the diethyl ether was removed in a vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether/pentane 1:4). In addition to mixed fractions with the C-alkylation product there were obtained 65 mg (7%) of pure 1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-benzyloxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole as a colourless oil. $[M+H]^+ = 345, 347$.

página de configuración

1

Información sobre la impresora

Nombre producto: hp LaserJet 4350
Nombre impresora: hp LaserJet 4350
Número de modelo: Q5408A
Controlador de CC: 1C
Número de serie de la impresora: CNRXR24115
Número del formateador: H92ACSM
Código fecha del firmware: 20060718 08.012.1
ID de servicio: 17241
Tiempo de espera PS: 300 segundos
Recuento de páginas: 156835
Maintenance Kit Interval: 225000
Páginas desde el último mantenimiento: 156048

Opciones y lenguajes instalados

PCLXL (20010402)
PCL (20010402)
PS (20010402)
PDF (20021216)
Ranura DIMM 1: 256 MB DDR
Ranura DIMM 2: 256 MB DDR
Ranura de tarjeta 1: Vacía
Ranura de tarjeta 2: Vacía
EIO 1: Vacío
EIO 2: Vacío
Capacidad almac. en DISCO RAM: 399 Mbytes
Incorporado HP JetDirect J7949E

Memoria

RAM total: 512 MB
DWS: 230.00
Ahorro de recursos automático activado

Registro de eventos

Número de entradas en uso: 50
Número máximo de entradas: 50
Tres entradas más recientes:

Número	Recuento p.	Entrada
50	156211	41.03.00
49	155777	13.98.00
48	155614	41.03.00

Seguridad

Bloqueo del panel de control: NINGUNO
Contraseña del panel de control: INHABILITADA
Protección escritura INHABILITADA
Acceso a sistema de archivos:
PJL: HABILIT.
PML: HABILIT.
NFS: HABILIT.
PostScript: HABILIT.

Bandejas de papel y opciones

Tamaño predeterminado de papel: LEGAL
Tamaño bandj. 1: LEGAL
Tamaño bandj. 2: LETTER
Tamaño bandj. 3: LEGAL

438
230Example 21-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-[1,2,4]triazole-1-vinyl-benzoic acid ester

5 Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]-
triazol-1-yl-ethanone with benzoyl chloride there was obtained pure 1-(2,4-dichloro-
phenyl)-2-[1,2,4]triazole-1-vinyl-benzoic acid ester. After reaction with oxalic acid there
was obtained a salt of the composition $C_{17}H_{11}N_3O_2Cl_2 \cdot 2 C_2H_2O_4$ with a melting point of
130°C.

10

Example 31-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-vinyl-acetic acid ester

15 Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]-
triazol-1-yl-ethanone with acetyl chloride there was obtained 1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-
[1,2,4]triazol-1-yl-vinyl-acetic acid ester as a white solid with m.p. 127°C.

Example 4

20

1-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-cyclohexyloxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole

Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]-
triazol-1-yl-ethanone with cyclohexyl triflate there was obtained 1-[2-(2,4-dichloro-
25 phenyl)-1-cyclohexyloxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole as a white solid with m.p. 84°C.

Example 51-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-vinyl-cyclopropanecarboxylic acid ester

30

Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]-
triazol-1-yl-ethanone with cyclopropoyl chloride there was obtained 1-(2,4-dichloro-

hp LaserJet Impresor. 4350



Embedded Print Jetdirect

1

----- HP JetDirect Configuration -----
Status: I/O Card Ready

Model Number: J7949E
Hardware Address: 001A4B13CDC0
Firmware Version: V.28.63.FF
LAA: 001A4B13CDC0
Port Config: 100TX FULL
Auto Negotiation: On
Manufacturing ID: 4709470900****
Date Manufactured: 03/2007

----- Security Settings -----
Admin Password: Not Specified
Secure Web: HTTPS Optional
Cert Expires: 2012-03-01 00:00 UTC
SNMP Versions: 1,2
SNMP Set Cmty Name: Not Specified
Access List: Not Specified

----- Network Statistics -----
Total Packets Received: 5643688
Unicast Packets Received: 18600
Bad Packets Received: 0
Framing Errors Received: 0
Total Packets Transmitted: 11060
Unsendable Packets: 0
Transmit Collisions: 0
Transmit Late Collisions: 0

----- TCP/IP -----
Status: Ready

Host Name: NPI13CDC0
IP Address: 10.20.1.238
Subnet Mask: 255.255.0.0
Default Gateway: 10.20.2.1
Config By: Manual
BOOTP/DHCP Server: Not Specified
TFTP Server: Not Specified
Config File: Not Specified
Domain Name: sicprincipal.gov.co
Primary DNS Server: 10.20.1.91
Secondary DNS Server: 10.20.100.1
WINS Server: Not Specified
Idle Timeout: 270 sec
Web JetAdmin URL: Not Specified

mDNS Service Name:
hp LaserJet 4350 [13CDC0]

----- IPX/SPX -----
Status: UNABLE TO SENSE NET NUMBER

Primary Frame Type: Auto Select

Network	Frame Type	Rcvd
Unknown	EN_II	68181
Unknown	EN_802.2	68180
Unknown	EN_SNAP	68185
Unknown	EN_802.3	68188

----- Novell/NetWare -----
Status: 16

NOT CONFIGURED
Node Name: NPI13CDC0

NetWare Mode: Queue Server

NDS Tree Name:

NDS Context:

SAP Interval: 60 sec
Attached Server:

----- AppleTalk -----
Status: Ready

Name: hp LaserJet 43507
Zone: *
Type 1: HP LaserJet
Type 2: LaserWriter
Network Number: 65281
Node Number: 22

----- DLC/LLC -----
Status: Ready

439
a39

phenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-vinyl-cyclopropanecarboxylic acid ester as a white solid with m.p 108°C.

Example 6

5

1-[2-(4-Tolyl)-2-isopropoxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole

Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(4-methylphenyl)-2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethanone with isopropyl bromide there was obtained 1-[2-(4-tolyl)-2-isopropoxy-vinyl]-
10 1H-[1,2,4]triazole. After reaction with HCl in dioxan there was obtained a salt of the composition $C_{14}H_{17}N_3O \cdot HCl$. $[M+H]^+ = 243$.

Example 7

1-[2-(2,6-Dichloro-phenyl)-2-benzyloxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole

Analogously to Example 1a,b, after reacting 1-(2,6-dichlorophenyl)-2-[1,2,4]-triazol-1-yl-ethanone with benzyl chloride there was obtained 1-[2-(2,6-dichloro-phenyl)-2-benzyloxy-vinyl]-1H-[1,2,4]triazole. After reaction with oxalic acid there was obtained a
20 salt with the composition $C_{17}H_{13}N_3OCl_2 \cdot C_2H_2O_4$, which decomposed at $> 71^\circ C$.

Example 8

2-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-butoxy-vinyl]-2H-[1,2,4]tetrazole

25

a) A solution of 15.9 g (71 mmol) of 2,2',4'-trichloroacetophenone in 100 ml of methylene chloride was slowly added dropwise while cooling with ice to a solution of 4.98 g (71 mmol) of tetrazole and 14.4 g (142 mmol) of triethylamine in 100 ml of methylene chloride and heated under reflux for 16 hours. The reaction mixture was added
30 to 100 ml of water and extracted three times with 100 ml of methylene chloride each time. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and concentrated in a vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl

hp LaserJet Impresor. 4350



página de configuración

1

Información sobre la impresora

Nombre producto: hp LaserJet 4350
Nombre impresora: hp LaserJet 4350
Número de modelo: Q5408A
Controlador de CC: 1C
Número de serie de la impresora: CNRXR24115
Número del formateador: H92ACSM
Código fecha del firmware: 20060718 08.012.1
ID de servicio: 17241
Tiempo de espera PS: 300 segundos
Recuento de páginas: 156815
Maintenance Kit Interval: 225000
Páginas desde el último mantenimiento: 156028

Opciones y lenguajes instalados

PCLXL (20010402)
PCL (20010402)
PS (20010402)
PDF (20021216)
Ranura DIMM 1: 256 MB DDR
Ranura DIMM 2: 256 MB DDR
Ranura de tarjeta 1: Vacía
Ranura de tarjeta 2: Vacía
EIO 1: Vacío
EIO 2: Vacío
Capacidad almac. en DISCO RAM: 399 Mbytes
Incorporado HP JetDirect J7949E

Memoria

RAM total: 512 MB
DWS: 230.00
Ahorro de recursos automático activado

Registro de eventos

Número de entradas en uso: 50
Número máximo de entradas: 50
Tres entradas más recientes:

Número	Recuento p.	Entrada
50	156211	41.03.00
49	155777	13.98.00
48	155614	41.03.00

Seguridad

Bloqueo del panel de control: NINGUNO
Contraseña del panel de control: INHABILITADA
Protección escritura: INHABILITADA
Acceso a sistema de archivos:
PCL: HABILIT.
PML: HABILIT.
NFS: HABILIT.
PostScript: HABILIT.

Bandejas de papel y opciones

Tamaño predeterminado de papel: LEGAL
Tamaño bandj. 1: LEGAL
Tamaño bandj. 2: LETTER
Tamaño bandj. 3: LEGAL

440
200

acetate/hexane 1:1). There were obtained 4.75 g (26%) of 1-(2,4-dichloro)-2-tetrazol-1-yl-ethanone and 7.80 g (43%) of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-2-yl-ethanone.

- b) Analogously to Example 1b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-2-yl-ethanone with n-butyl bromide there was obtained 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-butoxy-vinyl]-2H-[1,2,4]tetrazole as a colourless oil. $[M+H]^+ = 313$.

Example 9

10 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-butoxy-vinyl]-2H-[1,2,4]tetrazole

Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(4-chlorophenyl)-2-tetrazol-2-yl-ethanone with n-butyl bromide there was obtained 2-[2-(4-chloro-phenyl)-2-butoxy-vinyl]-2H-tetrazole as a colourless oil. $[M+H]^+ = 279$.

15

Example 10

2-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-isopropoxy-vinyl]-2H-tetrazole

- 20 Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-2-yl-ethanone with isopropyl bromide there was obtained 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-isopropoxy-vinyl]-2H-tetrazole as a colourless oil. $[M]^+ = 299$.

Example 11

25

2-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-vinyl]-2H-tetrazole

- Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-2-yl-ethanone with 4-methoxybenzyl chloride there was obtained 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-vinyl]-2H-tetrazole as a colourless oil. $[M+H]^+ = 376$.
- 30

United States Patent [19]

Haney et al.

[11] Patent Number: 4,813,944

[45] Date of Patent: Mar. 21, 1989

[54] MULTIPURPOSE DISPOSABLE ABSORBENT PAD

[75] Inventors: Glen K. Haney, 110 Wynnmeade
Pkwy., Peachtree City, Ga. 30269;
Victor Kramer, Atlanta, Ga.

[73] Assignee: Glen Kyle Haney, Jonesboro, Ga.

[21] Appl. No.: 144,128

[22] Filed: Jan. 5, 1988

[51] Int. Cl.⁴ A61F 13/16

[52] U.S. Cl. 604/358; 5/484

[58] Field of Search 604/370, 358, 369;
5/484

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,110,312	11/1963	Wirth	604/369
3,208,451	9/1965	Porter et al.	604/370
3,306,966	2/1967	Matejcek et al.	604/369
3,308,826	3/1967	Blake	604/370
3,315,676	4/1967	Cooper	604/370
3,322,594	5/1967	Lucas et al.	604/370

3,375,827	3/1968	Bletzinger et al.	604/369
3,431,911	3/1969	Meisel, Jr.	604/360
3,468,311	8/1969	Gallagher	604/369
3,576,039	3/1971	Roberts	5/484
3,974,308	8/1976	Winters	5/484
4,021,870	5/1977	Walters	5/484
4,173,046	11/1979	Gallagher	604/370
4,499,131	2/1985	Knox	5/484
4,524,474	6/1985	Svensson	5/484
4,536,433	8/1985	Sagi et al.	604/358
4,627,122	12/1986	Hopp	5/484

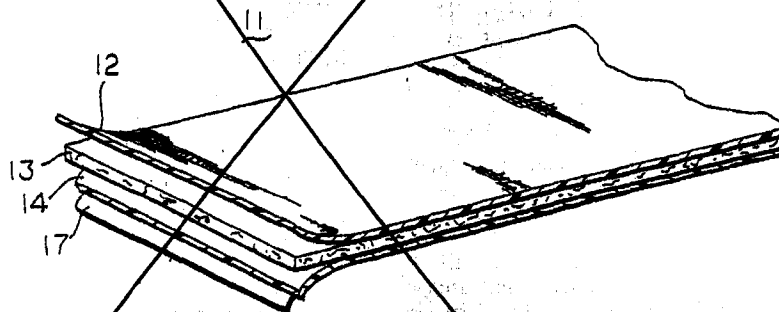
Primary Examiner—John D. Yasko

Attorney, Agent, or Firm—David P. Kelley

[57] ABSTRACT

A disposable multi-purpose absorbent pad has a top layer of adsorbent material, a second layer of absorbent material, and a third layer of liquid impermeable material, the layers being joined at the edges of the pad forming a peripheral seal. The underside of the third layer is coated with a foam material covering the area within the peripheral seal.

6 Claims, 1 Drawing Sheet



4A1
341Example 121-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-tetrazol-1-yl-vinyl-benzoic acid ester

5 Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-1-yl-ethanone with benzoyl chloride there was obtained 1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-tetrazol-1-yl-vinyl-benzoic acid ester as a colourless oil. $[M]^+ = 360$.

Example 13

10

1-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-isopropoxy-vinyl]-1H-tetrazole

Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-1-yl-ethanone with isopropyl triflate there was obtained 1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-isopro-

15 poxy-vinyl]-1H-tetrazole as a white powder with m.p. 82°C.

Example 14

20

1-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-tetrazol-1-yl-vinyl-4-dimethylamino-benzoic acid ester

Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-1-yl-ethanone with 4-dimethylamino-benzoyl chloride there was obtained 1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-tetrazol-1-yl-vinyl-4-dimethylamino-benzoic acid ester as colourless crystals with m.p. 135°C.

25

Example 151-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-benzyloxy-vinyl]-1H-tetrazole

30

Analogously to Example 7a,b, after reacting 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-tetrazol-1-yl-ethanone with benzyl chloride there was obtained 1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-benzyloxy-vinyl]-1H-tetrazole as colourless crystals with m.p. 92°C.

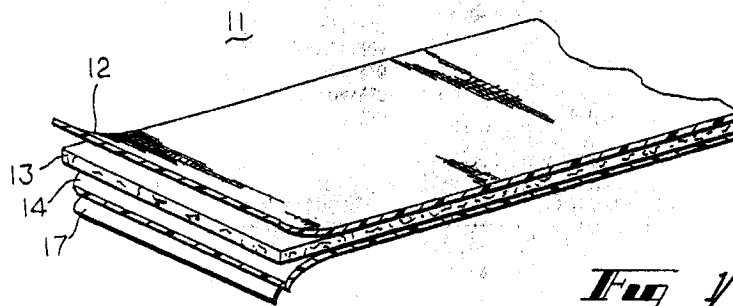


Fig. 1

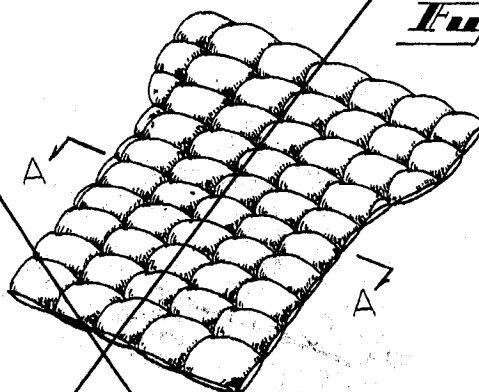


Fig. 2

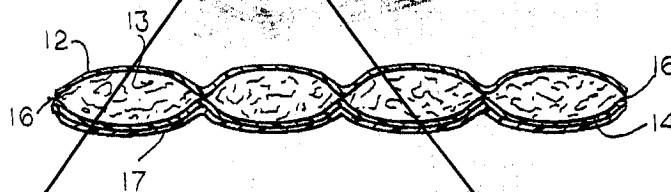


Fig. 3



- [HOME](#)
- [SEARCH](#)
- [HELP](#)
- [CONTACT](#)

[Back to Search Results](#)

Patent Number: 1479374

Title: THIADIAZOLE COMPOUNDS AND USE THEREOF

Title: THIADIAZOL VERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

Title: COMPOSES DE THIADIAZOLE ET LEURS UTILISATIONS

Issue Date: 20041110

[Front Page](#) [Claims](#) [Description](#)

[Back to Search Results](#)

Kind Code: A1

Application Date: 20030115

Application Serial Number: 03701718.3

Inventor Name	Inventor Country	Inventor City	Inventor Street
IHARA, Hideki	JP	Toyonaka-shi, Osaka 560-0021	8-7-20, Hon-machi
SAKAMOTO, Noriyasu	JP	Toyonaka-shi, Osaka 560-0022	4-1-4, Kitasakurazuka
TOMIOKA, Hiroki	JP	Ikeda-shi, Osaka 563-0043	1-8-9, Koda

Assignee Name	Assignee Country	Assignee City	Assignee Street
Sumitomo Chemical Company, Limited	JP	Chuo-ku Osaka 541-8550	5-33, Kitahama 4-chome

IPC Code: 7C 07D 285/08 A, 7C 07D 417/12 B, 7A 61K 31/433 B, 7A 61K 31/4439 B, 7A 61K 31/506 B, 7A 61P 33/14 B

Publication Language: en

Application Original Language: Ja

Date of Examination Request: 20040714

Attorney or Agent	Attorney or Agent Country	Attorney or Agent City	Attorney or Agent Street
VOSSIUS & PARTNER DE		81675 München	Siebertstrasse 4

Foreign Priority Application Number	Foreign Priority Application Date	Foreign Priority Country
2002008356	20020117	JP

Export Search Chemicals:

As:

[Export](#)

Export All Chemicals:

Molecular weight between: and

As:

[Export](#)

Export Text:

As:

[Export](#)

Printer Friendly:

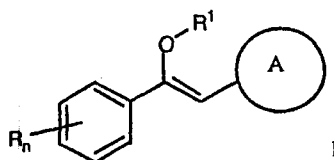
[Display printer friendly view](#)

Your request is being processed...

443
943

Heterocyclic vinyl ethers against neurological disorders

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



5

wherein

R signifies halogen or lower alkyl;

n signifies 0-3;

- 10 R¹ signifies lower alkyl; cycloalkyl; benzyl optionally substituted by hydroxy, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; benzoyl optionally substituted by amino, lower alkylamino or di-lower alkylamino; acetyl or cycloalkyl-carbonyl; and



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

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

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

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

25

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

1,2,4-THIADIAZOLE COMPOUND AND ITS APPLICATION

Publication number: JP2002338557 (A)

Publication date: 2002-11-27

Inventor(s): IHARA HIDEKI; SAKAMOTO NORIYASU +

Applicant(s): SUMITOMO CHEMICAL CO +

Classification:

- international: **A01N43/836; C07D285/08; A01N43/72; C07D285/00;** (IPC1-7): A01N43/836; C07D285/08

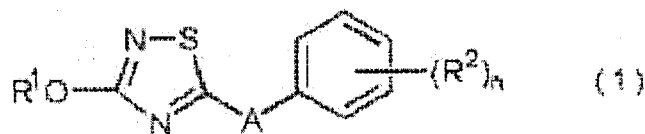
- European:

Application number: JP20010152269 20010522

Priority number(s): JP20010152269 20010522

Abstract of JP 2002338557 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compound having high harmful arthropod-controlling activity, and to provide a pest-controlling agent comprising the compound. **SOLUTION:** This compound is an 1,2,4-thiadiazole compound of general formula (1) [wherein, R<1> is a (halogen-substituted) 3-7C alkynyl; R<2> is a halogen atom or the like; and A is an oxygen atom, sulfur atom, single bond or the like]. The other objective harmful arthropod-controlling agent is characterized by comprising the above compound as the active ingredient.



444
222

L-Glutamic acid, the most commonly occurring neurotransmitter in the CNS, plays a critical role in a large number of physiological processes. The glutamate-dependent stimulus receptors are divided into two main groups. The first main group forms ligand-
5 controlled ion channels. The metabotropic glutamate receptors (mGluR) belong to the second main group and, furthermore, belong to the family of G-protein-coupled receptors.

At present eight different members of these mGluR are known and of these some even have sub-types. On the basis of structural parameters, the different influences on the
10 synthesis of secondary metabolites and the different affinity to low-molecular weight chemical compounds, these eight receptors can be sub-divided into three sub-groups:

mGluR1 and mGluR5 belong to group I, mGluR2 and mGluR3 belong to group II and mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8 belong to group III.
15

The ligands of the metabotropic glutamate receptors belonging to the second group can be used for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders such as restricted brain function caused by bypass operations or transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy,
20 cardiac arrest and hypoglycaemia.

Other treatable indications in this connection are Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, cognitive disorders, idiopathic parkinsonism or parkinsonism caused by
25 medicaments as well as conditions which lead to glutamate-deficiency functions, such as e.g. muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, nicotine addiction, psychoses, opiate addiction, anxiety, vomiting, chronic pain, dyskinesia, depressions and pains.

30 Objects of the present invention are the use of compounds of formula I and of their pharmaceutically acceptable salts as therapeutically active substances, as well as medicaments based on these compounds and their production, and novel compounds of



US007342031B2

(12) **United States Patent**
Ihara

(10) **Patent No.:** **US 7,342,031 B2**

(45) **Date of Patent:** **Mar. 11, 2008**

(54) **THIA DIAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF**

(75) Inventor: **Hideki Ihara**, Osaka (JP)

(73) Assignee: **Sumitomo Chemical Company, Limited**, Tokyo (JP)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 523 days.

(21) Appl. No.: **10/528,398**

(22) PCT Filed: **Oct. 7, 2003**

(86) PCT No.: **PCT/JP03/12831**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Mar. 17, 2005**

(87) PCT Pub. No.: **WO2004/033452**

PCT Pub. Date: **Apr. 22, 2004**

(65) **Prior Publication Data**

US 2006/0014962 A1 Jan. 19, 2006

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 11, 2002 (JP) 2002-298489

(51) **Int. Cl.**

A01N 43/82 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/361**; 548/125; 548/128;
548/129; 548/130

(58) **Field of Classification Search** 548/125,
548/128, 129, 130; 514/361

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,756,741 A * 7/1988 Forster et al. 504/263
5,101,034 A * 3/1992 Schmidt et al. 548/136
5,827,800 A * 10/1998 Forster et al. 504/262
6,544,931 B1 * 4/2003 Muller et al. 504/262

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE 30 30 661 A1 4/1982
EP 1 475 374 A1 11/2004
JP 6 329649 A 11/1994
WO WO 92/16527 A1 10/1992

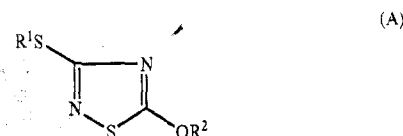
* cited by examiner

Primary Examiner—Golam M. M. Shameem

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Panitch Schwarze Belisario
& Nadel LLP

(57) **ABSTRACT**

The thiadiazole compound represented by the formula (A):



wherein R¹ represents a C1-C7 alkyl group, a C3-C7 alkenyl group, a C3-C7 alkynyl group and the like; R² represents a C1-C4 alkyl group substituted with a hetero ring group in which the hetero ring group may be substituted, which the hetero ring group is a five-membered ring containing only an oxygen atom(s) or a sulfur atom(s) as a hetero atom(s); has an excellent arthropod pests controlling activity.

10 Claims, No Drawings

445 uag

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 24/01/2010

Abogado
Mauricio Patiño Bonnet
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación **06 77652**
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 008

0 2 2 7 0

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 152 a 291
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 292 a 308
Folios: 422 a 435 Memorial de 19/08/2010
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/US05/005217
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 17/02/2005
Publicación. Internacional: WO05/080356
Fecha Pub. Internacional: 01/09/2005
Fecha Inicio Fase Nacional: 18/09/2006
Fecha Sol. Nacional: 08/08/2006
- 1.4. Prioridad: US60/545,291 de 18/02/2004
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 413 a 435 Memorial de 19/08/2010

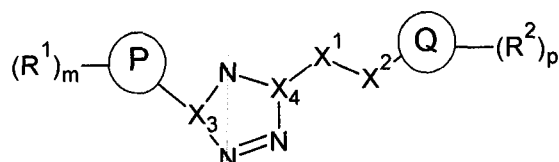
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Compuestos de tetrazol y su uso como antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 15: Se reivindican compuestos de fórmula (I):



Reivindicación 16: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz en términos terapéuticos del compuesto, sal o hidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y uno o más excipientes.

Sustento Descriptivo

La Descripción hace referencia a una nueva clase de compuestos y sus formulaciones farmacéuticas que son capaces de antagonizar la actividad del receptor de glutamato metabotrópico.

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) se encuentran acoplados a proteína G y activan numerosos sistemas de mensajeros secundarios intracelulares después de la unión del glutamato.

La activación de este sistema genera respuestas como la activación de la fosfolipasa C, incremento en la hidrólisis de fosfoinositol (PI), liberación de calcio intracelular, activación de la fosfolipasa D, activación o inhibición de la adenilo ciclasa, incremento o disminución en la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), activación de la guanililo ciclasa, incremento en la formación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), activación de la fosfolipasa A_2 , incremento en la liberación de ácido araquidónico e incremento o disminución en la actividad de los canales iónicos activados por voltaje y ligandos.

Se sabe además, que los receptores de glutamato metabotrópicos cumplen funciones en diversos procesos fisiopatológicos que incluyen accidente cerebrovascular, trauma cefálico, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, epilepsia, trastornos neurodegenerativos como Enfermedad de Alzheimer, trastornos psiquiátricos y dolor y se cree que una gran parte de la patología en estas afecciones se debe a una excitación excesiva inducida por glutamato de las neuronas del SNC.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/496//³¹/41 // ³¹/4439** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, allegadas mediante memorial de fecha 19/08/2010, esta Superintendencia se permite requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que defina el capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta las modalidades de la invención que se encuentran debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo de la solicitud, toda vez que tal y como se presenta la reivindicación independiente 1, en la estructura Markush se incluyen sustituyentes que no fueron debidamente ejemplificados e ilustrados.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 18/02/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO03029210	"Heteroaryl substituted tetrazole modulators of metabotropic glutamate receptor-5"	10/04/2003
D2	WO03077918	"Di-aryl substituted tetrazole modulators of metabotropic glutamate receptor-5"	25/09/2003
D3	WO9908678	"Heterocyclic vinylethers against neurological disorders"	25/02/1999

Anterioridades D1 y D2 en los folios 384 a 396, antecedente D3 en los folios 436 a 444.

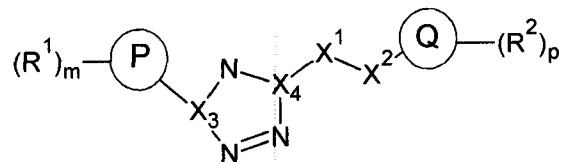
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre los elementos característicos que definen los compuestos reivindicados y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado de la técnica.

- Se reivindica:

Un compuesto según la fórmula (I):



Para el cual:

Uno de X3 y X4 se elige entre N y C
P se elige entre fenilo y heteroarilo

si $m=1$ entonces R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P en una meta-posición del anillo P respecto del punto de unión de P a X_3 .

y si $m=2$ entonces R^1 se une a P por medio de un átomo de carbono en el anillo P en las posiciones 2 y 5 del anillo P.

R^1 se elige entre: hidroxilo, halo, nitro, alquilo C_{1-6} halo, Oalquil C_{1-6} halo, entre otros.

X^1 se elige entre: alquilo C_{2-3} , alqueno C_{2-3} , NR^3 , O, S, CR^3R^4 , SO, SO_2

X^2 se selecciona entre un enlace, CR^3R^4 , O, S, NR^3 , SO, SO_2

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$

Q es triazol, piperazina e imidazol,

R^2 se selecciona entre hidroxilo, alquil C_{0-6} ciano, $=NR^5$, $=O$, $=NOR^5$, entre otros.

A se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, alquil C_{0-6} -ciano, alquil C_{1-6} ciano, entre otros.

R^5 y R^6 se seleccionan entre H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y fenilo.

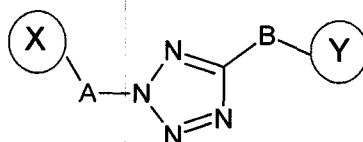
m se selecciona entre 1 ó 2

p se selecciona entre 0, 1, 2, 3 ó 4

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



X y Y son elegidos entre arilo o heteroarilo donde al menos uno de X y Y es heteroarilo con B adyacente a la posición de enlace con A o B respectivamente.

A es alquilo C_{0-4} , alquilo C_{0-2} -SO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - SO_2 -alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} -CO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - NR^9 CO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - NR^9 SO $_2$ -alquilo C_{0-2} o hetero-alquilo C_{0-4} .

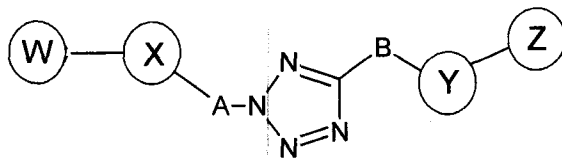
B es alquilo C_{0-4} , alquilo C_{0-2} -SO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - SO_2 -alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} -CO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - NR^{10} CO-alquilo C_{0-2} , alquilo C_{0-2} - NR^{10} SO $_2$ -alquilo C_{0-2} o hetero-alquilo C_{0-4} .

X se encuentra opcionalmente sustituido por halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(=NR^1)NR^2R^3$, $-N(=NR^1)NR^2R^3$, $-COR^1$, $-CO_2R^1$, $-CONR^1R^2$, $C(=NOR^1)R^2$.

Y se encuentra opcionalmente sustituido por halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(=NR^5)NR^6R^7$, $-SO_2NR^5R^6$, $-COR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $C(=NR^5)R^6$.

Anterioridad D2:

La publicación D2 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



X y Y son cada uno independientemente elegidos entre arilo y heteroarilo cuando al menos uno de X y Y son heteroarilo con el átomo de N adyacente a la posición de enlace a A o B respectivamente.

A es alquilo C₀₋₄, alquilo C₀₋₂-SO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-SO₂-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-CO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-NR⁹CO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-NR⁹SO₂-alquilo C₀₋₂ o hetero-alquilo C₀₋₄.

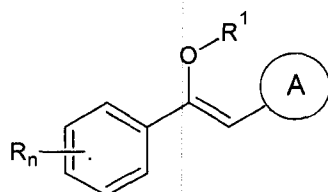
B es alquilo C₀₋₄, alquilo C₀₋₂-SO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-SO₂-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-CO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-NR¹⁰CO-alquilo C₀₋₂, alquilo C₀₋₂-NR¹⁰SO₂-alquilo C₀₋₂ o hetero-alquilo C₀₋₄.

W es cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, aril-alquilo C₀₋₆, heteroaril-alquilo C₀₋₆

Z es cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, aril-alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆-heteroarilo

Anterioridad D3:

La publicación **D3** hace referencia a heterociclil-vinil-éteres activos frente a enfermedades neurológicas. Los compuestos se caracterizan porque presentan la siguiente fórmula estructural:



Donde

A significa un residuo aromático de 5 miembros que presenta de 1 a 3 átomos de N, adicionales al átomo de N por el cual se enlaza.

R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo, bencilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, benzoilo opcionalmente sustituido por amino, alquil-amino o dialquilamino, acetilo o cicloalquil-carbonilo.

R significa halógeno o alquilo inferior

n es 0 a 3

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO03029210)	Antecedente D2 (WO03077918)	Antecedente D3 (WO9908678)
P es fenilo	X es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, -CN, NO ₂ , COR ¹ , OR ¹ , donde R ¹ es alquilo C ₀₋₆ A es alquilo C ₀₋₄ , alquilo C ₀₋₂ -SO-alquiloC ₀₋₂ ,	X es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, -CN, NO ₂ , COR ¹ , OR ¹ , donde R ¹ es alquilo C ₀₋₆ A es alquilo C ₀₋₄ , alquilo C ₀₋₂ -SO-alquiloC ₀₋₂ ,	A significa un residuo aromático de 5 miembros que presenta de 1 a 3 átomos de N, adicionales al átomo de N por el cual se enlaza.
R ¹ es (CO)R ⁵ donde R ⁵ es -H, alquilo C ₁₋₆ , O-alquilo C ₁₋₆ , -OH	Y es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, -CN, NO ₂ ,	Y es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno, -CN, NO ₂ ,	R significa halógeno o alquilo inferior
m es 2	B es alquilo C ₀₋₄ , alquilo C ₀₋₂ -SO- alquilo C ₀₋₂ .	B es alquilo C ₀₋₄ , alquilo C ₀₋₂ -SO- alquilo C ₀₋₂ .	n es 0 a 3
X ₃ y X ₄ se eligen entre N y C		W es cicloalquilo C ₃₋₇ , hétero-cicloalquilo C ₃₋₇ , aqul C ₀₋₆ -arilo, alquil C ₀₋₆ -heteroaril	R ¹ es alquilo inferior, cicloalquilo, bencilo opcionalmente sustituido por hidroxí, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, benzoilo opcionalmente sustituido por amino, alquil-amino o dialquilamino, acetilo o cicloalquil-carbonilo.
X ¹ es alquilo C ₂₋₃ , alquenilo C ₂₋₃		Z es cicloalquilo C ₃₋₇ , hétero-cicloalquilo C ₃₋₇ , aqul C ₀₋₆ -arilo, alquil C ₀₋₆ -heteroaril	
X ² es un enlace, CR ³ R ⁴ donde R ³ y R ⁴ puede ser (SO)alquilo C ₀₋₄			
Q es triazol, piperazina e imidazol o bien cualquier otro anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S			
R ² es halo, hidroxí, alquil C ₀₋₆ -ciano, alquilo C ₁₋₆			
p es 0, 1, 2, 3 ó 4			

Análisis de Diferencias Técnicas:

Al comparar los elementos característicos de los compuestos reivindicados junto a las enseñanzas reveladas por el estado del arte fue posible concluir que existen las siguientes diferencias técnicas:

Con respecto a D1 las diferencias estriban en que los grupos heterociclos P y Q de la materia reivindicada presentan sustituciones adicionales tipo (R¹)_m y (R²)_p, mientras que en el caso de D1 no se precisa la posición de los sustituyentes.

Con respecto a D2 las diferencias estriban en que para los grupos W y Z equivalentes a R¹ y R² de la materia reivindicada no se especifica la posición que ocupan sobre los anillos X y Y.

Con respecto a D3 la diferencia estriba en que existe un anillo P que sustituye al heterociclo tipo tetrazol en el caso de los compuestos reivindicados, mientras que en el caso de D3 no aparece un sustituyente sobre el anillo de tetrazol.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existía la necesidad de diseñar y desarrollar nuevos agonistas y antagonistas del receptor de glutamato (mGluR) con

gran selectividad.

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte más cercano a la invención indica que los derivados heterocíclicos de tetrazol comparten actividad como moduladores del receptor metabotrópico de glutamato, por lo que la alternativa farmacoterapéutica que presenta el señor solicitante mediante el pliego reivindicatorio de los folios 292 a 308 no aporta ningún efecto inesperado frente a las enseñanzas de las publicaciones **D1** o **D2**, en las que se anticipan todos los elementos característicos de la materia reivindicada.

Por su parte, la publicación **D3** incluye ejemplos específicos de derivados de tetrazol que presentan actividad como moduladores del receptor mGluR - ver ejemplos 11, 12 y 15 folios 440 y 441):

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-metoxi-benciloxi)-vinil]-2H-tetrazol
Éster de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-vinil-benzóico
1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-benciloxi-vinil]-1H-tetrazol

De esta manera, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, se encontraba en capacidad de derivar tanto los elementos característicos que definen los compuestos reivindicados como el efecto técnico atribuido en virtud de las enseñanzas que en conjunto divulgan los antecedentes [**D3** y **D1**] o bien, [**D3** y **D2**].

Y dado que la memoria descriptiva no cuenta con evidencia técnica que acredite la existencia de un efecto técnico sorprendente e inesperado para el conjunto de compuestos reivindicados y que sólo se comprueba la actividad mediante el reporte de la concentración inhibitoria IC₅₀ para el caso de los compuestos i) 4-[4-({1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina y ii) etil-4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazina-1-carboxilato, esta Superintendencia reitera la ausencia de eventuales ventajas técnicas frente al estado del arte previo y cercano a la invención.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que la materia reivindicada carece de altura inventiva, y por tal razón no cumple con las disposiciones normativas señaladas por el artículo 18 de la Decisión comunitaria 486.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO03029210	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	WO03077918	1 a 16	Nivel Inventivo
D3	WO9908678	1 a 16	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 19/08/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "D1 y D2 revelan de forma general compuestos que presentan un tetrazol sustituido directamente, o por un puente con una porción que contiene heteroarilo. Si bien dichos documentos describen a los compuestos como moduladores mGluR⁵ ninguno sugieren o proveen motivación alguna sobre la posibilidad de seleccionar los compuestos reivindicados por la presente solicitud",

Al respecto es pertinente señalar que el pliego reivindicatorio objeto del presente estudio define los compuestos bajo una estructura genérica o Markush, recurriendo al mismo sistema de definición que se presenta en los documentos del estado del arte y no por ello, las enseñanzas que divulgan los citados documentos pierden su relevancia como arte previo y cercano a la invención.

- "D1 no identifica cuales de estos compuestos tienen esta actividad particular, sino por el contrario, provee solo una discusión general de actividades, tal como que los compuestos de los ejemplos 1-206 posee menor que 10µM en un ensayo de flujo de calcio (página 55, líneas 30-32), y que los compuestos de los ejemplos 207-236 tienen una actividad inhibitoria mayor que 10µM (página 91, líneas 4-5)".

Mediante el presente examen se presentan ejemplos específicos revelados por el nuevo documento D3 frente a los cuales, se encuentra documentado su actividad como moduladores del receptor metabotrópico de glutamato, por lo que al evaluar las enseñanzas del citado antecedente D3 junto con los ensayos generales de actividad que presenta D1, una persona del oficio, normalmente versada en la materia técnica se encontraría en capacidad de derivar su aplicación farmacoterapéutica y no por el hecho que se divulguen concentraciones mínimas inhibitorias generales para un conjunto de compuestos se puede concluir que sus enseñanzas pierden su relevancia y cercanía con la materia reclamada, máxime si se tiene en cuenta que el señor solicitante tampoco ha acreditado un efecto sorprendente e inesperado para todo el conjunto de ejemplos reivindicados y sólo ha descrito eventuales ventajas técnicas para el caso de dos compuestos específicos.

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

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones [E]

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

11 FEB 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 280

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044