



CSA625437

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD **PCT**
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN EL PAIS

21. EXPEDIENTE No.

08-47104

54. TITULO DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR

GABA_A

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4184

71. SOLICITANTE NEUROSEARCH A/S

DOMICILIO

BALLERUP, DINAMARCA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

99

PETITORIO

AS: 106.563



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047104- -00000-0000

Fecha: 2008-05-09 16:25:58
Tira: 11 PATENTE IYM
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios 141

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

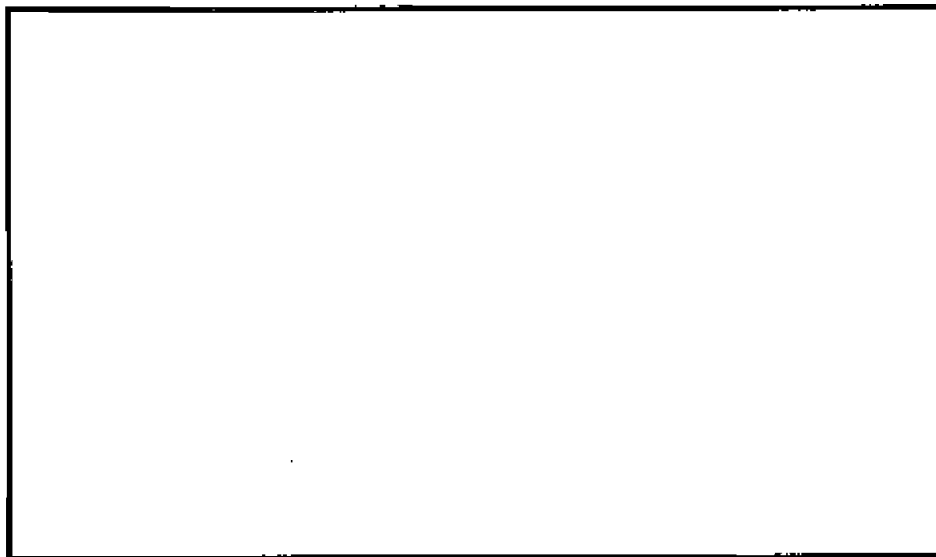
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NEUROSEARCH A/S Dirección: 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, Dinamarca Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca Lugar de Constitución: Dinamarca Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Janus S. LARSEN, Lene TEUBER, Philip K. AHRING, Elsebet Østergaard NIELSEN, Naheed MIRZA. Dirección: c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK; 53 Anemonevej, DK-3500 Værløse, DK; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2006/069237	
Publicación Internacional No		WO 2007/065864 A1	
Fecha		04-12-2006	
Fecha		14-06-2007	
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR GABA_A</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 31/4184</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	DK	05-12-2005	PA 2005 01719
	US	06-12-2005	60/742,535
	DK	12-10-2006	PA 2006 01326
	US	13-10-2006	60/851,291
9 Comprobante de pago No <u>08-15-952</u> Fecha <u>08-05-2008</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. S\$01.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. Bajo la regla 4.17
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

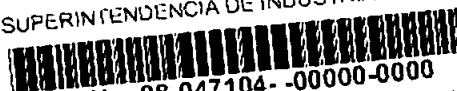
C.C. 80.410.837 de Usaquén, TP. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047104- -00000-0000

Fecha: 2008-05-09 16:25.56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 15,952
FECHA : FEBRERO 22 DE 2008

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2279596	22/02/2008	36,825,000.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINTIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/2006/06937 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES NEUROSEARCH A/S

DOMICILIO BALLERUP, DINAMARCA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR GABAA

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) JANUS S. LARSEN, LENE TEUBER, PHILIP K. AHRING, ELSEBET OSTERGAARD NIELSEN,

OTROS NAHEED MIRZA.

OFICINA DE COMUNICACIONES

5

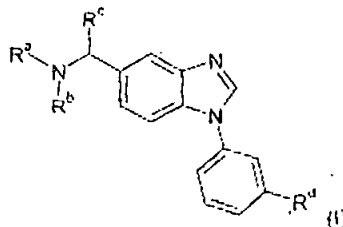
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s): NEUROSEARCH A/S.			
(72) Inventor (es): Janus S. LARSEN, Lene TEUBER, Philip K. AHRING, Elsebet Østergaard NIELSEN, Naheed MIRZA.			
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PA 2005 01719	05-12-2005	DK
	60/742,535	06-12-2005	US
	PA 2006 01326	12-10-2006	DK
	60/851,291	13-10-2006	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 05-07-2008		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 14-06-2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-12-2006		No. Publicación: WO 2007/065864 A1	
No. De solicitud: PCT/EP2006/069237			

FIGURA CARACTERÍSTICA
6 x 6 cm

(54) Título: DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR GABA_A.

(55) Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico; donde:

R^a , R^b y R^c , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, formilo, alquilcarbonilo o alcoxialquilcarbonilo;

R^d representa un grupo arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxi, $R'R''N-$, $R'R''N$ -alquilo, $R'SO_2N(R'')$ -, $R'-(C=O)-$, $R'R''N-(C=O)-$, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluormetoxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, metilendioxi, etilendioxi, alquenilo, alquinilo y $-(CR'R'')_n-R^e$;

donde R' y R'' son, de manera independiente entre sí, hidrógeno o alquilo;

n es 0 ó 1; y

R^e representa un anillo heterocídico;

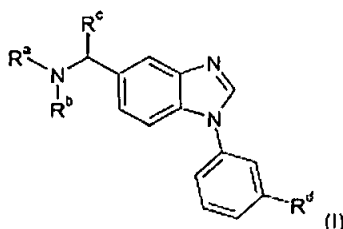
donde dicho anillo heterocídico puede estar opcionalmente sustituido con: halo, trifluorometilo, trifluormetoxi, ciano, nitro, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un N-óxido de dicho compuesto, o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, junto con por lo menos un portador, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

(21) No. de solicitud:					(51) Int Cl:	
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante (s): NEUROSEARCH A/S	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): Janus S. LARSEN, Lene TEUBER, Philip K. AHRING, Elsebet Østergaard NIELSEN, Naheed MIRZA.		
	PA 2005 01719	05-12-2005	DK			
	60/742,535	06-12-2005	US			
	PA 2006 01326	12-10-2006	DK	(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO		
	60/851,291	13-10-2006	US			
(85)	(85) Fecha inicio fase nacional: 05-07-2008				(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT				Fecha: 14-06-2007	
	Fecha de presentación de la solicitud: 04-12-2006				No. publicación: WO 2007/065864 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2006/069237					
(54) Título: DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR GABA _A						

(55) Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico; donde:

R^a, R^b y R^c, de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, formilo, alquilcarbonilo o alcoxialquilcarbonilo;

R^d representa un grupo arilo;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, R'R''N-, R'R''N-alquilo, R'SO₂N(R'')-, R'-(C=O)-, R'R''N-(C=O)-, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, metilendioxi, etilendioxi, alquenilo, alquinilo y -(CR'R'')_n-R^e;

donde R' y R'' son, de manera independiente entre sí, hidrógeno o alquilo;

n es 0 ó 1; y

R^e representa un anillo heterocíclico;

donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con: halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un N-óxido de dicho compuesto, o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, junto con por lo menos un portador, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

7

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

NEUROSEARCH A/S
Patent Department
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
DANEMARK

17 AUG 2007

Date of mailing (day/month/year)

03 August 2007. (03.08.2007)

Applicant's or agent's file reference

339-204-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2006/069237

International filing date (day/month/year)

04 December 2006 (04.12.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

TEUBER, Lene
c/o NeuroSearch A/S
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

TEUBER, Lene
53 Anemonevej
DK-3500 Værløse
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Thévenot Martine

e-mail Martine.Thevenot@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 15

Facsimile No. +41 22 338 82 70

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 June 2007 (14.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/065864 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 235/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)

(74) Common Representative: NEUROSEARCH A/S;
Patent Department, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup
(DK).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/069237

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BK, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
4 December 2006 (04.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2005 01719 5 December 2005 (05.12.2005) DK
60/742,535 6 December 2005 (06.12.2005) US
PA 2006 01326 12 October 2006 (12.10.2006) DK
60/851,291 13 October 2006 (13.10.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): NEU-
ROSEARCH A/S [DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750
Ballerup (DK).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LARSEN, Janus,
S. [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej,
DK-2750 Ballerup (DK). TEUBER, Lene [DK/DK]; c/o
NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750
Ballerup (DK). AHRING, Philipp, K. [DK/DK]; c/o
NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup
(DK). NIELSEN, Elsebet, Østergaard [DK/DK]; c/o
NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup
(DK). MIRZA, Naheed [GB/DK]; c/o NeuroSearch A/S,
93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR MODULATING THE GABA_A RECEPTOR COMPLEX

(57) Abstract: This invention relates to novel benzimidazole derivatives, pharmaceutical compositions containing these com-
pounds, and methods of treatment therewith. The compounds of the invention are useful in the treatment of central nervous system
diseases and disorders, which are responsive to modulation of the GABA_A receptor complex, and in particular for combating anxiety
and related diseases.



WO 2007/065864 A1

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR MODULATING THE GABA_A RECEPTOR COMPLEX

5

TECHNICAL FIELD

This invention relates to novel benzimidazole derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds, and methods of treatment therewith.

The compounds of the invention are useful in the treatment of central nervous
10 system diseases and disorders, which are responsive to modulation of the GABA_A receptor complex, and in particular for combating anxiety and related diseases.

BACKGROUND ART

15 The modulatory sites on the GABA_A receptor complex, such as for example the benzodiazepine binding site, are the target for anxiolytic drugs, such as the classical anxiolytic benzodiazepines. However, they are associated with a number of undesirable features.

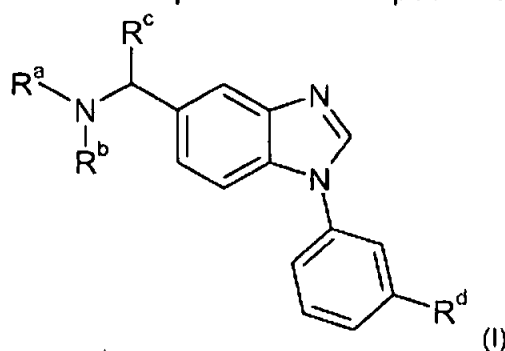
Multiple isoforms of the GABA_A receptor exist; each receptor is a pentameric
20 complex comprising subunits drawn from α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , and θ subunit isoforms. The classical anxiolytic benzodiazepines show no subtype selectivity. It has been suggested that one of the key elements in the disadvantages of the classical benzodiazepines (such as sedation, dependency, and cognitive impairment) is relates to the α_1 subunit of the GABA_A receptors. Thus compounds with selectivity for the α_2 and/or α_3 subunits over the
25 α_1 subunit are expected to have an improved side effect profile.

Thus, there is still a strong need for compounds with an optimised pharmacological profile. Furthermore, there is a strong need to find effective compounds without unwanted side effects associated with older compounds.

30

SUMMARY OF THE INVENTION

In its first aspect, the invention provides a compound of Formula I:



or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^a , R^b , R^c and R^d are defined as below.

In its second aspect, the invention provides a pharmaceutical composition,
5 comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent.

In a further aspect, the invention provides the use of a compound of the
10 invention, or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a mammal, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the central nervous
15 system.

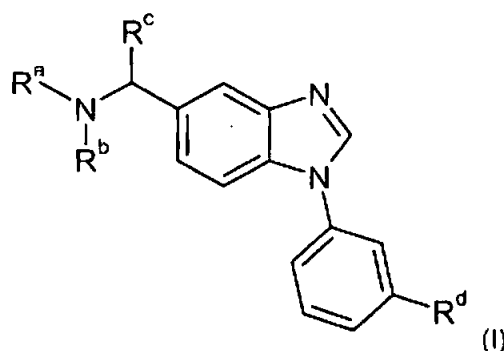
In a still further aspect, the invention relates to a method for treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a living animal body, including a human, which disorder, disease or condition is responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the central nervous system, which
20 method comprises the step of administering to such a living animal body in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other objects of the invention will be apparent to the person skilled in the art from
25 the following detailed description and examples.

DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

Substituted benzimidazole derivatives

30 In its first aspect the present invention provides a compound of the general Formula (I):



or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^a , R^b and R^c independent of each other represent hydrogen, alkyl, cycloalkyl,

5 cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, formyl, alkylcarbonyl or alkoxyalkylcarbonyl;

R^d represents an aryl group;

which aryl group is optionally substituted with one or more substituents
independently selected from the group consisting of:

10 halo, hydroxy, $R'R''N$ -, $R'R''N$ -alkyl, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)$ -,
 $R'R''N-(C=O)$ -, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkoxy,
cycloalkoxy, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy,
alkenyl, alkynyl and $-(CR'R'')_n-R^e$;

wherein R' and R'' independent of each other are hydrogen or alkyl;
15 n is 0 ^{or} 1; and

R^e represents a heterocyclic ring,

which heterocyclic ring may optionally be substituted with: halo,
trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, alkyl, hydroxyl or
alkoxy.

20 In one embodiment, R^a represents hydrogen or alkyl. In a special embodiment,
 R^a represents hydrogen.

In a further embodiment, R^b represents hydrogen, alkyl, formyl or alkylcarbonyl.
In a special embodiment, R^b represents hydrogen. In a further embodiment, R^b
25 represents formyl. In a still further embodiment, R^b represents alkylcarbonyl, such as
acetyl.

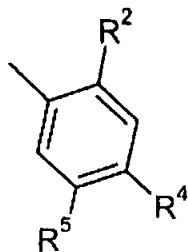
In a still further embodiment, R^c represents hydrogen or alkyl. In a special
embodiment, R^c represents alkyl, such as methyl.

In a special embodiment, R^a represents hydrogen, R^b represents hydrogen and
30 R^c represents methyl. In a further embodiment, R^a represents hydrogen, R^b represents
formyl and R^c represents methyl. In a still further embodiment, R^a represents
hydrogen, R^b represents acetyl and R^c represents methyl.

In a further embodiment, R^d represents an aryl group; which aryl group is
optionally substituted with one or more substituents independently selected from the
35 group consisting of: halo, hydroxy, $R'R''N$ -, $R'R''N$ -alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl,
trifluoromethoxy, alkoxy, cycloalkoxy, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, and
alkynyl; wherein R' and R'' independent of each other are hydrogen or alkyl.

In a further embodiment, R^d represents optionally substituted phenyl.

In a still further embodiment, R^d represents



wherein R², R⁴ and R⁵ independent of each other represent hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl or alkoxy.

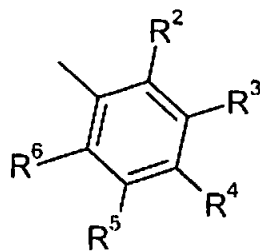
In one embodiment, R², R⁴ and R⁵ each represent hydrogen.

5 In a further embodiment, R² represents halo, cyano, trifluoromethoxy or alkoxy; R⁴ represents hydrogen; and R⁵ represents hydrogen. In a special embodiment, R² represents halo, such as fluoro. In a further embodiment, R² represents cyano. In a still further embodiment, R² represents trifluoromethoxy. In a further embodiment, R² represents alkoxy, such as methoxy.

10 In a still further embodiment, R⁴ represents halo, such as fluoro; R² represents hydrogen; and R⁵ represent hydrogen.

In a further embodiment, R² represents alkoxy, such as methoxy; R⁴ represents hydrogen; and R⁵ represent halo, such as fluoro or chloro.

In a still further embodiment, R^d represents



15

wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ independent of each other represent hydrogen, halo, R'-SO₂-N(R'')-, R'-(C=O)-, R'R''N-(C=O)-, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl or alkoxy or -(CR'R'')_n-R^e.

20 In a further embodiment of R^d, R² represents R'-SO₂-N(R'')-; and R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents alkylsulfonylamino, such as methylsulfonylamino.

In a still further embodiment of R^d, R² represents R'-(C=O)-; and R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents alkylcarbonyl, such as acetyl.

25 In a further embodiment of R^d, R² and R⁶ independent of each other represent alkoxy; and R³, R⁴ and R⁵ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁶ represents methoxy. In a still further embodiment, R² and R⁶ both represent methoxy.

30 In a still further embodiment of R^d, R² and R³ independent of each other represent alkoxy; and R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special

embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R³ represents methoxy. In a still further embodiment, R² and R³ both represent methoxy.

In a further embodiment of R^d, R² and R⁴ independent of each other represent alkoxy; and R³, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁴ represents methoxy. In a still further embodiment, R² and R⁴ both represent methoxy.

In a still further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R³ represents halo; and R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R³ represents fluoro or chloro.

10 In a further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R⁴ represents halo; and R³, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁴ represents fluoro.

In a still further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R⁵ represents halo; and R³, R⁴ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁵ represents fluoro.

In a further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R⁶ represents halo; and R³, R⁴ and R⁵ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁶ represents fluoro or chloro.

20 In a still further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R⁵ and R⁶ independent of each other represent halo; and R³ and R⁴ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R⁵ represents fluoro. In a still further embodiment, R⁶ represents fluoro.

In a further embodiment of R^d, R² represents alkoxy; R³ and R⁵ independent of each other represent halo; and R⁴ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents methoxy. In a further embodiment, R³ represents fluoro. In a still further embodiment, R⁵ represents fluoro.

In a still further embodiment of R^d, R² represents halo; R⁵ represents cyano; and R³, R⁴ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents chloro.

30 In a further embodiment of R^d, R² represents R'R''N-(C=O)-; and R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents aminocarbonyl.

In a still further embodiment of R^d, R² represents hydroxy; R³ represents halo; and R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a special embodiment, R³ represents chloro.

35 In a further embodiment of R^d, R² represents cyano and R³ or R⁴ represents halo, such as fluoro. In a special embodiment, R² represents cyano and R³ represents halo, such as fluoro, and R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In a further embodiment, R² represents cyano and R⁴ represents halo, such as fluoro, and R³, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen.

In a further embodiment of R^d, R² represents cyano, R⁴ represents trifluoromethyl, and R³, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen.

In a still further embodiment of R^d, R², R³ and R⁶ independent of each other represents halo; and R⁴ and R⁵ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents fluoro. In a further embodiment, R³ represents chloro. In still a further embodiment, R⁶ represents fluoro.

In a still further embodiment of R^d, R² and R⁶ independent of each other represents halo; and R³, R⁴ and R⁵ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents chloro or fluoro. In still a further embodiment, R⁶ represents chloro or fluoro.

In a still further embodiment of R^d, R² and R⁶ independent of each other represents halo; R³ represents alkyl; and R⁴ and R⁵ each represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents chloro or fluoro. In a further embodiment, R³ represents methyl. In still a further embodiment, R⁶ represents chloro or fluoro.

In a still further embodiment of R^d, R² represents -(CR'R'')_n-R^e; and R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen. In one embodiment, n is 0. In second embodiment, n is 1, and R' and R'' represent hydrogen. In a special embodiment, R² represents morpholin-4-ylmethyl. In a further special embodiment, R² represents piperazin-1-yl.

In a further embodiment, R^d represents phenyl substituted with methylenedioxy. In a special embodiment, R^d represents benzo[1,3]dioxol-4-yl.

In a special embodiment, wherein R^d represents a substituent selected from the group consisting of: phenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methoxy-3-chloro-phenyl, 2-methoxy-3-fluoro-phenyl, 2-methoxy-4-fluoro-phenyl, 2-methoxy-5-chloro-phenyl, 2-methoxy-5-fluoro-phenyl, 2-methoxy-6-fluoro-phenyl, 2-methoxy-6-chloro-phenyl, 2,3-difluoro-6-methoxy-phenyl, 3,5-difluoro-2-methoxy-phenyl, 2-methylsulfonylamino-phenyl, 2-cyanophenyl, 4-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl, 2-chloro-5-cyano-phenyl, 2-hydroxy-3-chloro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3-chloro-2,6-difluoro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-6-chloro-3-methyl-phenyl, 2-acetylphenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 2-aminocarbonyl-phenyl, 2,3-dimethoxy-phenyl, 2,4-dimethoxy-phenyl, 2,6-dimethoxy-phenyl, 2-(morpholin-4-ylmethyl)-phenyl, 2-piperazin-1-yl-phenyl, 2-cyano-3-fluoro-phenyl, 2-cyano-4-fluoro-phenyl, 2-cyano-4-trifluoromethyl-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-4-yl.

In a special embodiment the chemical compound of the invention is
 1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine;
 1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
 3'-[5-(1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;
 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

- 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
N-[1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
5 *N*-[1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-formamide;
N-{1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-acetamide;
N-{1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-formamide;
N-[(*R*)-1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
10 *N*-[(*R*)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
15 *N*-[(*R*)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*S*)-1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-acetamide;
N-[(*S*)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-
20 acetamide;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
N-[(*R*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
25 *N*-[(*S*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;
(*R*)-1-[1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
N-[3'-[5-[(*R*)-1-Amino-ethyl]-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl]-methanesulfonamide;
30 3'-[5-[(*R*)-1-Amino-ethyl]-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;
(*R*)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
35 (*R*)-1-[1-(3'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(*R*)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

- 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile;
3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol;
(R)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
5 (R)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
10 (R)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
15 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide;
1-(3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl)-ethanone;
(R)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(Biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
20 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;
1-(3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl)-ethanone;
(S)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
25 (S)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol;
(S)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
30 (S)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
35 (S)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

- (S)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
 (S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
 (S)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
 (S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-
 5 ethylamine;
 (S)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonitrile;
 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonitrile;
 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
 10 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
 N-((R)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
 N-((S)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
 15 or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Any combination of two or more of the embodiments as described above is considered within the scope of the present invention.

20

Definition of Substituents

In the context of this invention halo represents fluoro, chloro, bromo or iodo.

- In the context of this invention an alkyl group designates a univalent saturated, straight or branched hydrocarbon chain. The hydrocarbon chain preferably contain of
 25 from one to six carbon atoms (C₁₋₆-alkyl), including pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, hexyl and isohexyl. In a preferred embodiment alkyl represents a C₁₋₄-alkyl group, including butyl, isobutyl, secondary butyl, and tertiary butyl. In another preferred embodiment of this invention alkyl represents a C₁₋₃-alkyl group, which may in particular be methyl, ethyl, propyl or isopropyl.

- 30 In the context of this invention an alkenyl group designates a carbon chain containing one or more double bonds, including di-enes, tri-enes and poly-enes. In a preferred embodiment the alkenyl group of the invention comprises of from two to six carbon atoms (C₂₋₆-alkenyl), including at least one double bond. In a most preferred embodiment the alkenyl group of the invention is ethenyl; 1- or 2-propenyl; 1-, 2- or 3-
 35 butenyl, or 1,3-butadienyl; 1-, 2-, 3-, 4- or 5-hexenyl, or 1,3-hexadienyl, or 1,3,5-hexatrienyl.

In the context of this invention an alkynyl group designates a carbon chain containing one or more triple bonds, including di-yne, tri-yne and poly-yne. In a preferred embodiment the alkynyl group of the invention comprises of from two to six

carbon atoms (C₂₋₆-alkynyl), including at least one triple bond. In its most preferred embodiment the alkynyl group of the invention is ethynyl; 1-, or 2-propynyl; 1-, 2-, or 3-butynyl, or 1,3-butadiynyl; 1-, 2-, 3-, 4-pentynyl, or 1,3-pentadiynyl; 1-, 2-, 3-, 4-, or 5-hexynyl, or 1,3-hexadiynyl or 1,3,5-hexatriynyl.

5 In the context of this invention a cycloalkyl group designates a cyclic alkyl group, preferably containing of from three to seven carbon atoms (C₃₋₇-cycloalkyl), including cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Alkoxy means O-alkyl, wherein alkyl is as defined above.

Alkoxyalkyl means alkoxy as above and alkyl as above, meaning for example,
10 methoxymethyl.

Cycloalkoxy means O-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is as defined above.

Cycloalkylalkyl means cycloalkyl as above and alkyl as above, meaning for example, cyclopropylmethyl.

In the context of this invention an aryl group designates a carbocyclic aromatic ring
15 system such as phenyl, naphthyl (1-naphthyl or 2-naphthyl) or fluorenyl.

In the context of this invention a heterocyclic ring designates a monocyclic heterocyclic group, which holds one or more heteroatoms in its ring. Preferred heteroatoms include nitrogen (N), oxygen (O), and sulphur (S). The ring may in particular be aromatic (i.e. a heteroaryl), saturated or partially saturated.

20 Examples of preferred saturated or partially saturated monocyclic heterocyclic 5-membered groups of the invention include 1,3-dioxolan, imidazoline, imidazolidine, oxazoline, oxazolidine, oxadiazoline, pyrroline, pyrrolidine, pyrazolidine, and pyrazoline.

Examples of preferred saturated or partially saturated monocyclic heterocyclic
25 6-membered groups of the invention include 1,4-dioxolane, 1,4-dithiane, morpholine, 1,4-oxazine, oxadiazine, piperidine, piperazine, dihydro-pyran, tetrahydro-pyran, thiomorpholine, 1,3,5-trithiane.

Examples of preferred saturated or partially saturated monocyclic heterocyclic
7-membered groups of the invention include homopiperidine and homopiperazine.

30 Examples of preferred monocyclic heteroaryl groups of the invention include aromatic 5- and 6-membered monocyclic heterocyclic groups, including for example, but not limited to, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidyl, or
35 pyridazinyl.

Pharmaceutically Acceptable Salts

The chemical compound of the invention may be provided in any form suitable for the intended administration. Suitable forms include pharmaceutically (i.e.

physiologically) acceptable salts, and pre- or prodrug forms of the chemical compound of the invention.

Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include, without limitation, the non-toxic inorganic and organic acid addition salts such as the hydro-
5 chloride, the hydrobromide, the nitrate, the perchlorate, the phosphate, the sulphate, the formate, the acetate, the aconate, the ascorbate, the benzenesulphonate, the benzoate, the cinnamate, the citrate, the embonate, the enantate, the fumarate, the glutamate, the glycolate, the lactate, the maleate, the malonate, the mandelate, the methanesulphonate, the naphthalene-2-sulphonate, the phthalate, the salicylate, the
10 sorbate, the stearate, the succinate, the tartrate, the toluene-p-sulphonate, and the like. Such salts may be formed by procedures well known and described in the art.

Other acids such as oxalic acid, which may not be considered pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining a chemical compound of the invention and its pharmaceutically acceptable
15 acid addition salt.

Examples of pharmaceutically acceptable cationic salts of a chemical compound of the invention include, without limitation, the sodium, the potassium, the calcium, the magnesium, the zinc, the aluminium, the lithium, the choline, the lysinium, and the ammonium salt, and the like, of a chemical compound of the invention containing an
20 anionic group. Such cationic salts may be formed by procedures well known and described in the art.

In the context of this invention the "onium salts" of N-containing compounds are also contemplated as pharmaceutically acceptable salts. Preferred "onium salts" include the alkyl-onium salts, the cycloalkyl-onium salts, and the cycloalkylalkyl-onium
25 salts.

Examples of pre- or prodrug forms of the chemical compound of the invention include examples of suitable prodrugs of the substances according to the invention include compounds modified at one or more reactive or derivatizable groups of the parent compound. Of particular interest are compounds modified at a carboxyl group, a
30 hydroxyl group, or an amino group. Examples of suitable derivatives are esters or amides.

The chemical compound of the invention may be provided in dissoluble or indissoluble forms together with a pharmaceutically acceptable solvent such as water, ethanol, and the like. Dissoluble forms may also include hydrated forms such as the
35 monohydrate, the dihydrate, the hemihydrate, the trihydrate, the tetrahydrate, and the like. In general, the dissoluble forms are considered equivalent to indissoluble forms for the purposes of this invention.

20

Steric Isomers

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may contain one or more chiral centres and that such compounds may exist in different stereoisomeric forms – including enantiomers, diastereomers and

5 cis-trans-isomers.

The invention includes all such isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures.

Methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art may be used, and will be apparent to the average worker skilled in the art. Such

10 methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet, and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optical active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

15 N-oxides

In the context of this invention an N-oxide designates an oxide derivative of a nitrogen containing compound, e.g. N-containing heterocyclic compounds capable of forming such N-oxides, and compounds holding one or more amino groups. For example, the N-oxide of a compound containing a pyridyl may be the 1-oxy-pyridin-2, -3 or -4-yl

20 derivative.

N-oxides of the compounds of the invention may be prepared by oxidation of the corresponding nitrogen base using a conventional oxidizing agent such as hydrogen peroxide in the presence of an acid such as acetic acid at an elevated temperature, or by reaction with a peracid such as peracetic acid in a suitable solvent, e.g.

25 dichloromethane, ethyl acetate or methyl acetate, or in chloroform or dichloromethane with 3-chloroperoxybenzoic acid.

Labelled Compounds

The compounds of the invention may be used in their labelled or unlabelled form. In the context of this invention the labelled compound has one or more atoms replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. The labelling will allow easy quantitative detection of said compound.

The labelled compounds of the invention may be useful as diagnostic tools, 35 radio tracers, or monitoring agents in various diagnostic methods, and for *in vivo* receptor imaging.

The labelled isomer of the invention preferably contains at least one radionuclide as a label. Positron emitting radionuclides are all candidates for usage. In

the context of this invention the radionuclide is preferably selected from ^2H (deuterium), ^3H (tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , and ^{18}F .

The physical method for detecting the labelled isomer of the present invention may be selected from Position Emission Tomography (PET), Single Photon Imaging
5 Computed Tomography (SPECT), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS),
Magnetic Resonance Imaging (MRI), and Computed Axial X-ray Tomography (CAT), or combinations thereof.

Methods of Preparation

10 The chemical compounds of the invention may be prepared by conventional methods for chemical synthesis, e.g. those described in the working examples. The starting materials for the processes described in the present application are known or may readily be prepared by conventional methods from commercially available chemicals.

15 Also one compound of the invention can be converted to another compound of the invention using conventional methods.

The end products of the reactions described herein may be isolated by conventional techniques, e.g. by extraction, crystallisation, distillation, chromatography, etc.

20 The compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

Biological Activity

Compounds of the invention are capable of modulating the GABA_A receptor complex. They may be tested for their ability to bind to the GABA_A receptor complex, including specific subunits thereof.

The compounds of the present invention, being ligands for the benzodiazepine
30 binding site on GABA_A receptors, are therefore of use in the treatment and/or prevention of a variety of disorders of the central nervous system. Thus in further aspect, the compounds of the invention are considered useful for the treatment, prevention or alleviation of a disease, disorder or condition responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the central nervous system.

35 In a special embodiment, the compounds of the invention are considered useful for the treatment, prevention or alleviation of

- anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, animal and other phobias

including social phobias, obsessive-compulsive disorder, and generalized or substance-induced anxiety disorder;

- stress disorders including post-traumatic and acute stress disorder;
- sleep disorders;
- 5 • memory disorder;
- neuroses;
- convulsive disorders, for example epilepsy, seizures, convulsions, or febrile convulsions in children;
- migraine;
- 10 • mood disorders;
- depressive or bipolar disorders, for example depression, single-episode or recurrent major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar disorder, bipolar I and bipolar II manic disorders, and cyclothymic disorder,
- psychotic disorders, including schizophrenia;
- 15 • neurodegeneration arising from cerebral ischemia;
- attention deficit hyperactivity disorder;
- pain and nociception, e.g. neuropathic pain;
- emesis, including acute, delayed and anticipatory emesis, in particular emesis induced by chemotherapy or radiation;
- 20 • motion sickness, post-operative nausea and vomiting;
- eating disorders including anorexia nervosa and bulimia nervosa;
- premenstrual syndrome;
- neuralgia, e.g. trigeminal neuralgia;
- muscle spasm or spasticity, e.g. in paraplegic patients;
- 25 • the effects of substance abuse or dependency, including alcohol withdrawal;
- cognitive disorders, such as Alzheimer's disease;
- cerebral ischemia, stroke, head trauma;
- tinnitus; and
- disorders of circadian rhythm, e.g. in subjects suffering from the effects of jet lag
- 30 or shift work.

Preferably the compounds of the invention are considered useful for the treatment, prevention or alleviation of anxiety disorders; such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, animal and other phobias including social phobias, obsessive-compulsive disorder, and generalized or

35 substance-induced anxiety disorder;

Further, the compounds of the invention may be useful as radioligands in assays for detecting compounds capable of binding to the human GABA_A receptor.

It is at present contemplated that a suitable dosage of the active pharmaceutical ingredient (API) is within the range of from about 0.1 to about 1000 mg API per day,

more preferred of from about 10 to about 500 mg API per day, most preferred of from about 30 to about 100 mg API per day, dependent, however, upon the exact mode of administration, the form in which it is administered, the indication considered, the subject and in particular the body weight of the subject involved, and further the
5 preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

Pharmaceutical Compositions

In another aspect the invention provides novel pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the chemical compound of the
10 invention.

While a chemical compound of the invention for use in therapy may be administered in the form of the raw chemical compound, it is preferred to introduce the active ingredient, optionally in the form of a physiologically acceptable salt, in a pharmaceutical composition together with one or more adjuvants, excipients, carriers,
15 buffers, diluents, and/or other customary pharmaceutical auxiliaries.

In a preferred embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the chemical compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients, known and
20 used in the art. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not harmful to the recipient thereof.

Pharmaceutical compositions of the invention may be those suitable for oral, rectal, bronchial, nasal, pulmonic, topical (including buccal and sub-lingual), transdermal, vaginal or parenteral (including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal,
25 intravenous, intraarterial, intracerebral, intraocular injection or infusion) administration, or those in a form suitable for administration by inhalation or insufflation, including powders and liquid aerosol administration, or by sustained release systems. Suitable examples of sustained release systems include semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the compound of the invention, which matrices may be in form of
30 shaped articles, e.g. films or microcapsules.

The chemical compound of the invention, together with a conventional adjuvant, carrier, or diluent, may thus be placed into the form of pharmaceutical compositions and unit dosages thereof. Such forms include solids, and in particular tablets, filled capsules, powder and pellet forms, and liquids, in particular aqueous or non-aqueous solutions,
35 suspensions, emulsions, elixirs, and capsules filled with the same, all for oral use, suppositories for rectal administration, and sterile injectable solutions for parenteral use. Such pharmaceutical compositions and unit dosage forms thereof may comprise conventional ingredients in conventional proportions, with or without additional active compounds or principles, and such unit dosage forms may contain any suitable effective

24

amount of the active ingredient commensurate with the intended daily dosage range to be employed.

The chemical compound of the present invention can be administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise, as the active component, either a chemical compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt of a chemical compound of the invention.

For preparing pharmaceutical compositions from a chemical compound of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavouring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding capacity in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as carrier providing a capsule in which the active component, with or without carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glyceride or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized moulds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Compositions suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or sprays containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

Liquid preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water-propylene glycol solutions. For example, parenteral injection liquid preparations can be formulated as solutions in aqueous polyethylene glycol solution.

The chemical compound according to the present invention may thus be formulated for parenteral administration (e.g. by injection, for example bolus injection or continuous infusion) and may be presented in unit dose form in ampoules, pre-filled

syringes, small volume infusion or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulation agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form,

5 obtained by aseptic isolation of sterile solid or by lyophilization from solution, for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavours, stabilising and thickening agents, as desired.

10 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, or other well known suspending agents.

Also included are solid form preparations, intended for conversion shortly before
15 use to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. In addition to the active component such preparations may comprise colorants, flavours, stabilisers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

For topical administration to the epidermis the chemical compound of the invention
20 may be formulated as ointments, creams or lotions, or as a transdermal patch. Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring
25 agents.

Compositions suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active agent in a flavoured base, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert base such as gelatin and glycerine or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a
30 suitable liquid carrier.

Solutions or suspensions are applied directly to the nasal cavity by conventional means, for example with a dropper, pipette or spray. The compositions may be provided in single or multi-dose form.

Administration to the respiratory tract may also be achieved by means of an
35 aerosol formulation in which the active ingredient is provided in a pressurised pack with a suitable propellant such as a chlorofluorocarbon (CFC) for example dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, or dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide, or other suitable gas. The aerosol may conveniently also contain a surfactant such as lecithin. The dose of drug may be controlled by provision of a metered valve.

Alternatively the active ingredients may be provided in the form of a dry powder, for example a powder mix of the compound in a suitable powder base such as lactose, starch, starch derivatives such as hydroxypropylmethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone (PVP). Conveniently the powder carrier will form a gel in the nasal cavity. The powder
5 composition may be presented in unit dose form for example in capsules or cartridges of, e.g., gelatin, or blister packs from which the powder may be administered by means of an inhaler.

In compositions intended for administration to the respiratory tract, including intranasal compositions, the compound will generally have a small particle size for
10 example of the order of 5 microns or less. Such a particle size may be obtained by means known in the art, for example by micronization.

When desired, compositions adapted to give sustained release of the active ingredient may be employed.

The pharmaceutical preparations are preferably in unit dosage forms. In such form,
15 the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packaged tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

20 Tablets or capsules for oral administration and liquids for intravenous administration and continuous infusion are preferred compositions.

Further details on techniques for formulation and administration may be found in the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

25 A therapeutically effective dose refers to that amount of active ingredient, which ameliorates the symptoms or condition. Therapeutic efficacy and toxicity, e.g. ED_{50} and LD_{50} , may be determined by standard pharmacological procedures in cell cultures or experimental animals. The dose ratio between therapeutic and toxic effects is the therapeutic index and may be expressed by the ratio LD_{50}/ED_{50} . Pharmaceutical
30 compositions exhibiting large therapeutic indexes are preferred.

The dose administered must of course be carefully adjusted to the age, weight and condition of the individual being treated, as well as the route of administration, dosage form and regimen, and the result desired, and the exact dosage should of course be determined by the practitioner.

35 The actual dosage depends on the nature and severity of the disease being treated, and is within the discretion of the physician, and may be varied by titration of the dosage to the particular circumstances of this invention to produce the desired therapeutic effect. However, it is presently contemplated that pharmaceutical compositions containing of from about 0.1 to about 500 mg of active ingredient per

individual dose, preferably of from about 1 to about 100 mg, most preferred of from about 1 to about 10 mg, are suitable for therapeutic treatments.

The active ingredient may be administered in one or several doses per day. A satisfactory result can, in certain instances, be obtained at a dosage as low as 0.1 $\mu\text{g/kg}$ i.v. and 1 $\mu\text{g/kg}$ p.o. The upper limit of the dosage range is presently considered to be about 10 mg/kg i.v. and 100 mg/kg p.o. Preferred ranges are from about 0.1 $\mu\text{g/kg}$ to about 10 mg/kg/day i.v., and from about 1 $\mu\text{g/kg}$ to about 100 mg/kg/day p.o.

Methods of Therapy

10 In another aspect the invention provides a method for the treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a living animal body, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the central nervous system, and which method comprises administering to such a living animal body, including a human, in need thereof an
15 effective amount of a chemical compound of the invention.

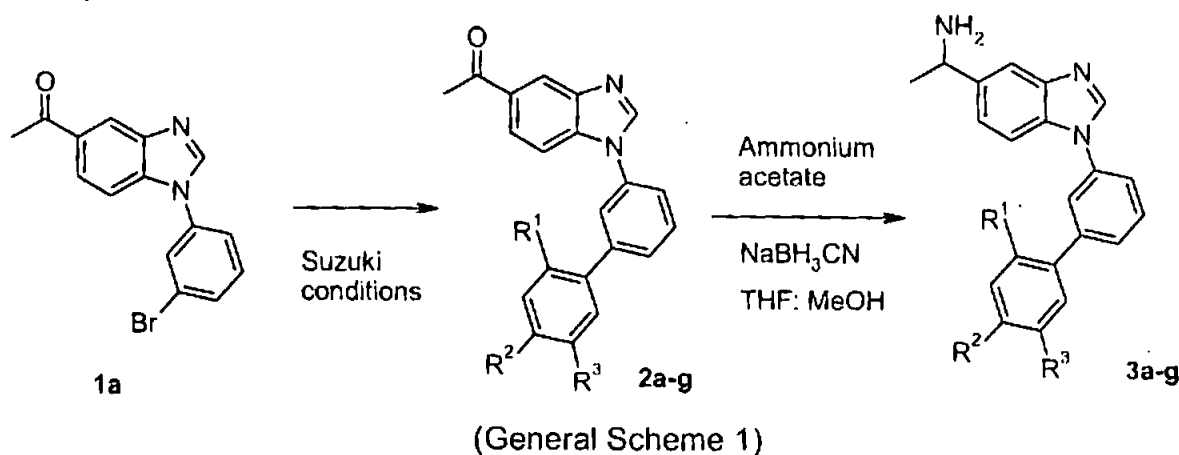
It is at present contemplated that suitable dosage ranges are 0.1 to 1000 milligrams daily, 10-500 milligrams daily, and especially 30-100 milligrams daily, dependent as usual upon the exact mode of administration, form in which administered, the indication toward which the administration is directed, the subject
20 involved and the body weight of the subject involved, and further the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

EXAMPLES

25 The invention is further illustrated with reference to the following examples, which are not intended to be in any way limiting to the scope of the invention as claimed.

General: All reactions involving air sensitive reagents or intermediates were performed under nitrogen and in anhydrous solvents. Magnesium sulphate or sodium sulphate
30 was used as drying agent in the workup-procedures and solvents were evaporated under reduced pressure.

Example 1



5 General procedure for the synthesis of 3a-g

Ethanone, 1-[1-(3-bromophenyl)-1H-benzimidazol-5-yl] (may be prepared as described in WO 96/33191) **1a**, (0.6 g, 2 mmol) was dissolved in 8 ml Suzuki solvent (7:3:2 DME:Water:EtOH) and 1ml 2M Na₂CO₃.

To this solution was added 2.2 mmol arylboronic acid and 0.02 mmol PdCl₂(PPH₃)₂.

- 10 The reaction was subjected to microwave heating for 160°C for 240 sec. After cooling the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated.

The crude mixture was reductively aminated by redissolving in 20ml THF: MeOH 1:1 followed by addition of NaBH₃CN (4 mmol) and ammonium acetate (1.7g, 22 mmol).

- 15 The reaction was stirred at 60°C overnight after which LCMS was used to monitor if the reaction had finished. After cooling the reaction mixture was evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of dichloromethane, methanol and ammonia (90:10:1 v/v/v). Evaporation of the pure fractions gave the pure material. If the product was an oil it was redissolved in a minimum amount of THF and precipitated
- 20 as a hydrochloride salt using 3M HCl in TBME.

The following compounds were prepared by the above methodology:

1-(1-Biphenyl-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylamine, hydrochloride (3a)

25 HRMS: Calc: C₂₁H₂₀N₃ (M+H⁺) = 314.1657. Found: C₂₁H₂₂N₃ (M+H⁺) = 314.1659.

1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-ethylamine, hydrochloride (3b)

HRMS: Calc: C₂₂H₂₂N₃O (M+H⁺) = 344.1763. Found: C₂₂H₂₂N₃O (M+H⁺) = 344.1774.

30

3'-[5-(1-Amino-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile (3c)

HRMS: Calc: C₂₂H₁₉N₄ (M+H⁺) = 339.1610. Found: C₂₂H₁₉N₄ (M+H⁺) = 339.1595.

1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, hydrochloride (3d)

HRMS: Calc: C₂₁H₁₉N₃F (M+H⁺) = 332.1563. Found: C₂₁H₁₉N₄F (M+H⁺) = 332.1547.

5

1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, hydrochloride (3e)

HRMS: Calc: C₂₁H₁₉N₃F (M+H⁺) = 332.1563. Found: C₂₁H₁₉N₄F (M+H⁺) = 332.1557.

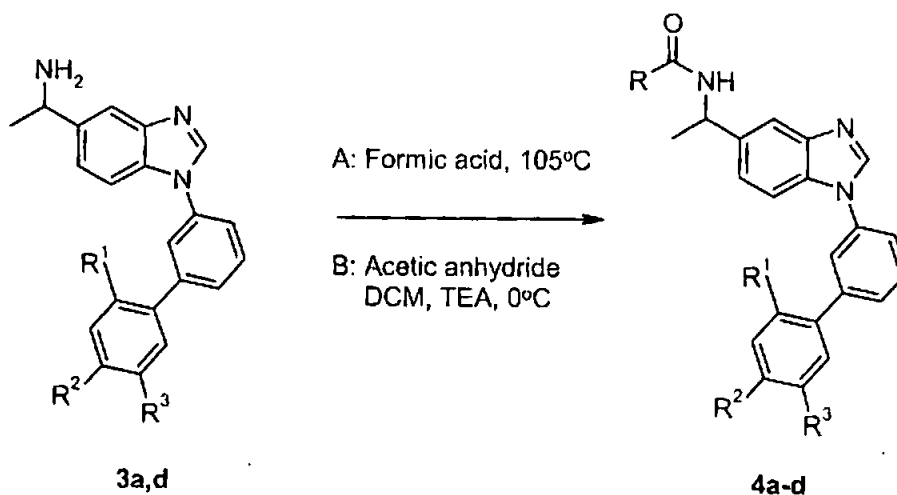
10 1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, hydrochloride (3f)

HRMS: Calc: C₂₂H₂₁N₃OF (M+H⁺) = 362.1669. Found: C₂₂H₂₁N₃OF (M+H⁺) = 362.1661.

15 1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, hydrochloride (3g)

HRMS: Calc: C₂₂H₁₉N₃OF₃ (M+H⁺) = 398.1480. Found: C₂₂H₁₉N₃OF₃ (M+H⁺) = 398.1467.

20 Example 2



(General Scheme 2)

Example on Method A

- 25** 1-(1-Biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine **3a** (0.3g, 0.75 mmol) was dissolved in 5 ml formic acid and heated at 105°C overnight. TLC and LCMS show complete conversion, and the solvent was evaporated. The oil was dissolved in DCM and washed with Na₂CO₃ sat. The organic phase was dried, evaporated and subjected

to column chromatography eluting with a mixture of dichloromethane, methanol and ammonia (90:10:1 v/v/v). This gave the product as a white solid in 34% yield.

Example on Method B:

- 5 1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine **3a** (0.3g, 0.75 mmol) was dissolved in 10 ml DCM and triethylamine (0.75 mmol) was added. The solution was cooled to 0°C where acetic acid anhydride (1.5 eqv.) was added dropwise. After stirring for 3h the reaction mixture was allowed to warm to RT and then 10 ml Na₂CO₃sat was added. The two phases were separated and the organic phase dried
10 with MgSO₄. Column chromatography eluting with a mixture of dichloromethane, methanol and ammonia (90:10:1 v/v/v), gave the product as a white solid in 41% yield.

The following compounds were prepared by the methodology of Methods A and B:

15 ***N*-[1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-acetamide (4a)**

The compound was prepared from **3a** according to method B.

HRMS: Calc: C₂₃H₂₂N₃O (M+H⁺) = 356.1763. Found: C₂₃H₂₂N₃O (M+H⁺) = 356.1754.

***N*-[1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-formamide (4b)**

- 20 The compound was prepared from **3a** according to method A.

HRMS: Calc: C₂₂H₂₀N₃O (M+H⁺) = 342.1606. Found: C₂₂H₂₀N₃O (M+H⁺) = 342.1595.

***N*-[1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide (4c)**

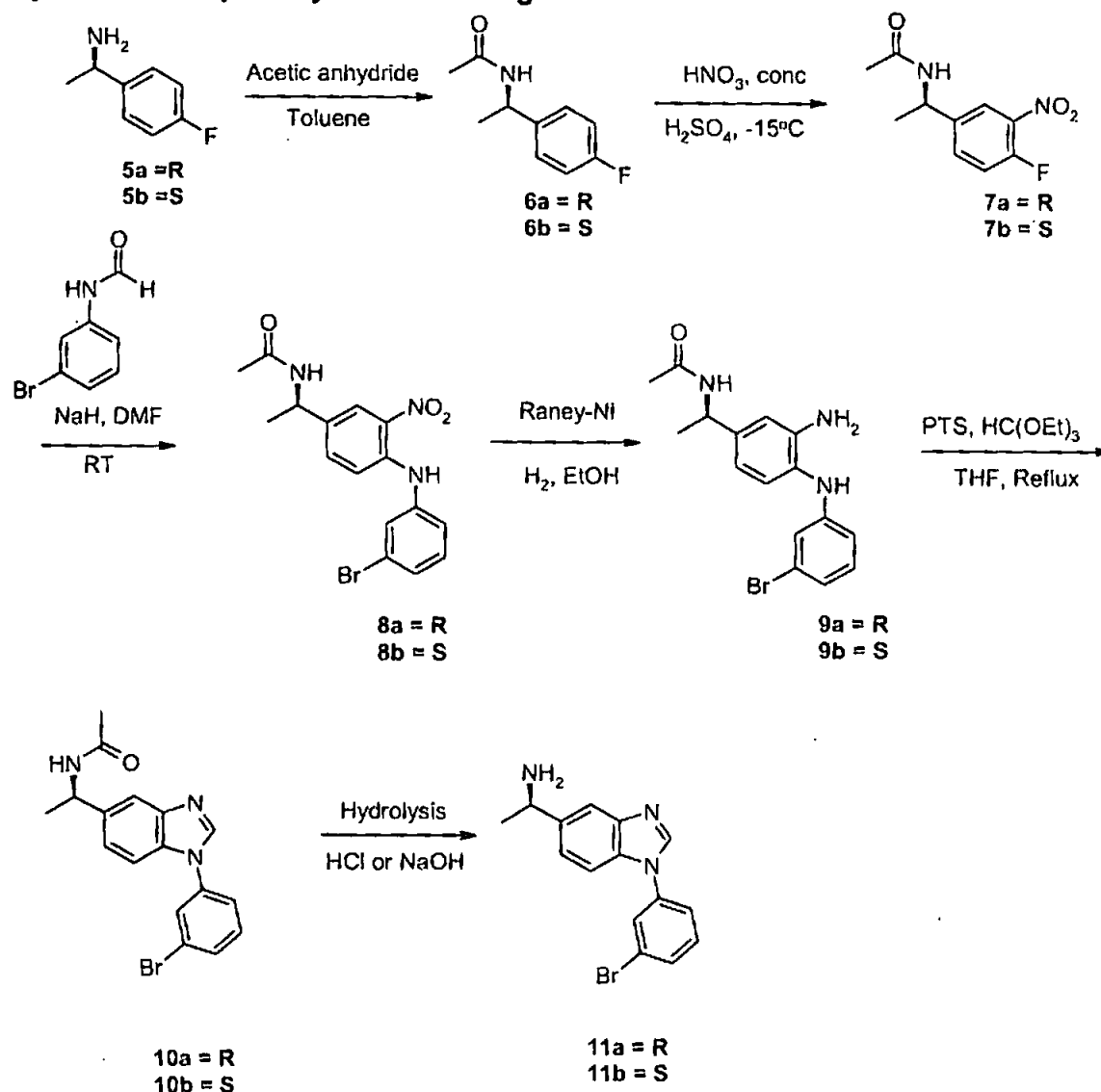
- 25 The compound was prepared from **3f** according to method B.

HRMS: Calc: C₂₄H₂₃N₃O₂F (M+H⁺) = 404.1774. Found: C₂₄H₂₃N₃O₂F (M+H⁺) = 404.1782.

30 ***N*-[1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-formamide (4d)**

The compound was prepared from **3f** according to method A.

HRMS: Calc: C₂₃H₂₁N₃O₂F (M+H⁺) = 390.1618. Found: C₂₃H₂₁N₃O₂F (M+H⁺) = 390.1601.

Example 3**Synthesis of optically active analogues****5 Synthesis of (R)-N-Acetyl-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine (6a)**

To a stirred solution of (R)-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine **5a** (24,6g; 176mmol) in toluene 100ml was added drop wise Acetic anhydride (19,84g; 194mmol) while keeping the temperature under 40°C using an ice bath. The reaction mixture was stirred overnight at RT. A white precipitate was formed and 300 ml Pet. Ether was added and the temperature adjusted to 5°C. The precipitate was filtered off and dried in the air. Yield 30g; 94%. NMR and LCMS showed a pure material.

Synthesis of (R)-N-Acetyl-1-(4-fluoro3-nitrophenyl)-ethylamine (7a)

(S)-N-Acetyl-1-(4-fluorophenyl)-ethylamine **6a** (29,5; 162 mmol) was dissolved in 80 ml concentrated Sulphuric acid, this gave a orange solution. This was then cooled to -15°C and slowly added Nitric acid (7,5 ml; 179 mmol) dissolved in 30 ml H₂SO₄conc.

keeping the temperature below -15°C. After 1h the reaction was finished as seen from TLC and the reaction mixture poured into ice. A sloppy precipitate formed and a small amount of NH₄OH was added with the intension to basify the reaction mixture but suddenly a nice precipitate was formed and this was then collected and washed
5 thoroughly with water. The precipitate was dissolved in EtOAc, dried with MgSO₄ and evaporated *in vacuo* to give 30,5g; 83% yield of 7a. The compound was pure enough by NMR and LCMS for the next step.

Synthesis N-((R)-1-[4-(3-Bromo-phenylamino)-3-nitro-phenyl]-ethyl)-acetamide

10 (8a)

N-formyl-3-bromoaniline (29g; 145 mmol) was dissolved in 200 ml dry DMF and added NaH (6.36g; 159 mmol) portionwise. When gas evolution ceased, (R)-N-Acetyl-1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-ethylamine 7a (30g; 132 mmol), dissolved in 100 ml DMF was added dropwise. After stirring for 48h the reaction was finished and poured into
15 ice/water and extracted with EtOAc (1l). The organic phase was dried with MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The product was an orange oil (57g), which according to LCMS showed 49% product and 43% N-formylated product along with small impurities. The raw product was considered pure enough to proceed to the next step.

20 **Synthesis of N-((R)-1-[3-Amino-4-(3-bromo-phenylamino)-phenyl]-ethyl)-acetamide (9a)**

N-((R)-1-[4-(3-Bromo-phenylamino)-3-nitro-phenyl]-ethyl)-acetamide 8a (57g) was dissolved in 400 ml EtOH and hydrogenated using Raney-Ni (200mg) under a atmosphere of hydrogen. After hydrogen consumption ceased the reaction was worked
25 up by filtering off the catalyst using Celite. The solvent was removed *in vacuo* and the yield was considered quantitative.

Synthesis of N-((R)-1-[1-(3-Bromo-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide (10a)

30 N-((R)-1-[3-Amino-4-(3-bromo-phenylamino)-phenyl]-ethyl)-acetamide 9a ~50g was dissolved in 200 ml dry THF and added anhydrous triethylorthoformate (51g; 345 mmol) and *p*-toluenesulphonic acid (0.2g). The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction was worked up by evaporation of the THF followed by redissolution in EtOAc. The organic phase was washed with diluted NH₄aq and the
35 organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give the crude product. This was then subjected to column chromatography using DCM:MeOH: NH₄aq (97:3:0.1) as an eluent, to give 29.4g, pure product.

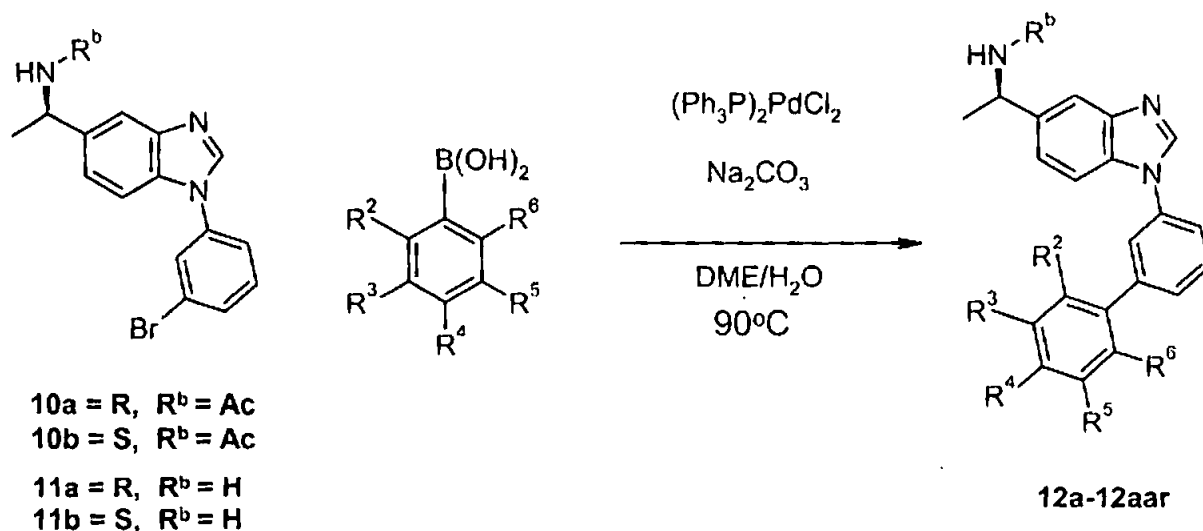
Synthesis of (R)-1-[1-(3-Bromo-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (11a)

N-((R)-1-[1-(3-Bromo-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide **10a** (10g, 26 mmol) was dissolved/suspended in 150 ml 6M HCl and heated to 80°C for 4-5 days or until TLC showed no more starting material. The reaction mixture was cooled to RT and poured into 800 ml ice-cold 2M NaOH. The product was extracted with DCM and the organic phase dried (MgSO₄) and evaporated to give a brownish oil (8.8g). This was then subjected to column chromatography using DCM:MeOH: NH₄aq (95:5:0.1) as an eluent, to give 7.3g, pure product.

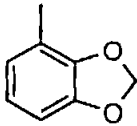
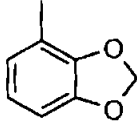
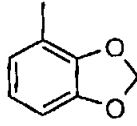
- 10 The corresponding S-enantiomers **6b-11b** was obtained using the exact same experimental conditions for each individual steps as mentioned above.

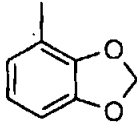
General Procedure for Suzuki Coupling

- To a solution of compound **10a**, **10b**, **11a** or **11b** (1 eq) and arylboronic acid or the corresponding arylboronic acid ester (1.1 eq) in mixture of solvents 1,2-dimethoxyethane and water (3:1) was added Na₂CO₃ (5 eq). The catalyst (Ph₃P)₂PdCl₂ (5 mol %) was added and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 6-8 h.[The reaction was monitored by TLC].The reaction mixture was cooled to RT, diluted with water, extracted with ethylacetate, dried over Na₂SO₄ and concentrated.
- 20 The crude product was purified by silica gel column chromatography using ethylacetate in hexane as mobile phase to furnish biaryl compounds **12a-12aar**. If the product was an oil it was redissolved in a minimum amount of THF and precipitated as a hydrochloride salt using 3M HCl in TBME.



The following compounds were or can be prepared using the above mentioned protocol for Suzuki coupling:

No.	Starting material	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12a	10a	R	Ac	H	H	H	H	H
12b	10a	R	Ac	OMe	H	H	H	H
12c	10a	R	Ac	OMe	H	H	Cl	H
12d	10a	R	Ac	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12e	10a	R	Ac	CN	H	H	H	H
12f	10a	R	Ac	Ac	H	H	H	H
12g	10b	S	Ac	OMe	H	H	H	H
12h	10b	S	Ac	CN	H	H	H	H
12i	10b	S	Ac	H	H	H	H	H
12j	10b	S	Ac	OMe	H	H	Cl	H
12k	10b	S	Ac	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12l	10b	S	Ac	Ac	H	H	H	H
12m1	10a	R	Ac					
12m2	10b	S	Ac					
12n	11a	R	H	H	H	H	H	H
12o	11a	R	H	OMe	H	H	H	H
12p	11a	R	H	OMe	H	H	Cl	H
12q	11a	R	H	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12r	11a	R	H	CN	H	H	H	H
12s	11a	R	H	OMe	H	H	H	OMe
12t	11a	R	H	OMe	F	H	H	H
12u	11a	R	H	OMe	OMe	H	H	H
12v	11a	R	H	OMe	H	H	H	F
12x	11a	R	H	OMe	Cl	H	H	H
12y	11a	R	H	OMe	H	OMe	H	H
12z	11a	R	H					
12aa	11a	R	H	OMe	H	H	F	F
12ab	11a	R	H	OMe	H	F	H	H
12ac	11a	R	H	Cl	H	H	CN	H
12ad	11a	R	H	OH	Cl	H	H	H

No.	Starting material	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12ae	11a	R	H	F	Cl	H	H	F
12af	11a	R	H	CH ₂ - Morpholine	H	H	H	H
12ag	11a	R	H	OMe	F	H	F	H
12ah	11a	R	H	OMe	H	H	F	H
12ai	11a	R	H	OMe	H	H	H	Cl
12aj	11a	R	H	Cl	Me	H	H	F
12ak	11a	R	H	Cl	H	H	H	Cl
12al	11a	R	H	Piperazine	H	H	H	H
12am	11a	R	H	F	H	H	H	F
12an	11a	R	H	Cl	H	H	Me	F
12ao	11a	R	H	C(=O)NH ₂	H	H	H	H
12ap	11a	R	H	Ac	H	H	H	H
12aq	11a	R	H	OCF ₃	H	H	H	H
12ar	11b	S	H	H	H	H	H	H
12as	11b	S	H	OMe	H	H	H	H
12at	11b	S	H	C(=O)NH ₂	H	H	H	H
12au	11b	S	H	CN	H	H	H	H
12av	11b	S	H	Ac	H	H	H	H
12ax	11b	S	H	OCF ₃	H	H	H	H
12ay	11b	S	H					
12az	11b	S	H	OMe	H	H	F	F
12aaa	11b	S	H	OMe	H	F	H	H
12aab	11b	S	H	Cl	H	H	CN	H
12aac	11b	S	H	OH	Cl	H	H	H
12aad	11b	S	H	F	Cl	H	H	F
12aae	11b	S	H	CH ₂ - Morpholine	H	H	H	H
12aaf	11b	S	H	OMe	F	H	F	H
12aag	11b	S	H	OMe	H	H	H	OMe
12aah	11b	S	H	OMe	F	H	H	H
12aai	11b	S	H	OMe	H	H	H	F
12aaj	11b	S	H	OMe	H	H	H	Cl
12aak	11b	S	H	Cl	Me	H	H	F

No.	Starting material	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12aal	11b	S	H	OMe	H	OMe	H	H
12aam	11b	S	H	OMe	OMe	H	H	H
12aan	11b	S	H	Cl	H	H	H	Cl
12aao	11b	S	H	piperazine	H	H	H	H
12aap	11b	S	H	F	H	H	H	F
12aaq	11b	S	H	Cl	H	H	Me	F
12aar	11b	S	H	OMe	H	H	F	H
12aas	11a	R	H	CN	H	CF ₃	H	H
12aat	11b	S	H	CN	H	CF ₃	H	H
12aau	11a	R	H	CN	F	H	H	H
12aav	11b	S	H	CN	F	H	H	H
12aaw	10a	R	Ac	CN	H	F	H	H
12aax	10b	S	Ac	CN	H	F	H	H
12aay	11a	R	H	CN	H	F	H	H
12aaz	11b	S	H	CN	H	F	H	H

N-[(R)-1-(1-Biphenyl-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-acetamide, Hydrochloride (12a)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 356.1763 Da. Calc. 356.176287 Da, dev. 0 ppm

5

N-[(R)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide (12b)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 386.1875 Da. Calc. 386.186852 Da, dev. 1.7 ppm

10 **N-[(R)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide (12c)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 420.1474 Da. Calc. 420.14788 Da, dev. -1.1 ppm

15 **N-[(R)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide (12d)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 449.1656 Da. Calc. 449.164737 Da, dev. 1.9 ppm

N-[(R)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide (12e)

20 LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 449.1656 Da. Calc. 449.164737 Da, dev. 1.9 ppm

N-((R)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide (12f)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 398.1874 Da. Calc. 398.186852 Da, dev. 1.4 ppm

N-((S)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide

5 (12g)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 386.186 Da. Calc. 386.186852 Da, dev. -2.2 ppm

N-((S)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide, Hydrochloride (12h)

10 LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 381.1714 Da. Calc. 381.171536 Da, dev. -0.4 ppm

N-((S)-1-[1-Biphenyl-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide (12i)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 356.1774 Da. Calc. 356.176287 Da, dev. 3.1 ppm

15 **N-((S)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide, Hydrochloride (12j)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 420.147 Da. Calc. 420.14788 Da, dev. -2.1 ppm

N-((S)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-

20 **ethyl)-acetamide, Hydrochloride (12k)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 449.1649 Da. Calc. 449.164737 Da, dev. 0.4 ppm

N-((S)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide, Hydrochloride (12l)

25 LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 398.1864 Da. Calc. 398.186852 Da, dev. -1.1 ppm

N-((R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide (12m1)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 400.1658 Da. Calc. 400.166117 Da, dev. -0.8 ppm

30

N-((S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide (12m2)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 400.167 Da. Calc. 400.166117 Da, dev. 2.2 ppm

35 **(R)-1-(1-Biphenyl-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine, Hydrochloride (12n)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 314.1673 Da. Calc. 314.165722 Da, dev. 5 ppm

(R)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12o)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 344.1748 Da. Calc. 344.176287 Da, dev. -4.3 ppm

5 **(R)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12p)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 378.1383 Da. Calc. 378.137315 Da, dev. 2.6 ppm

N-{3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl}-

10 **methanesulfonamide (12q)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 407.1563 Da. Calc. 407.154172 Da, dev. 5.2 ppm

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile (12r)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 339.1604 Da. Calc. 339.160971 Da, dev. -1.7 ppm

15

(R)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12s)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 374.1863 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. -1.5 ppm

20 **(R)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12t)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 362.1684 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 4.2 ppm

(R)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine,

25 **Hydrochloride (12u)**

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 374.1873 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. 1.2 ppm

(R)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12v)

30 LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 362.1686 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 4.8 ppm

(R)-1-[1-(3'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12x)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 378.1385 Da. Calc. 378.137315 Da, dev. 3.1 ppm

35

(R)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-ethylamine, Hydrochloride (12y)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 374.1874 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. 1.5 ppm

(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12z)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 358.1557 Da. Calc. 358.155552 Da, dev. 0.4 ppm

5 (R)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aa)

(R)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12ab)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 362.1675 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 1.8 ppm

10

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile (12ac)

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol (12ad)

15

(R)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12ae)

(R)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-

20 ethylamine (12af)

(R)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12ag)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 380.1578 Da. Calc. 380.157443 Da, dev. 0.9 ppm

25

(R)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12ah)

(R)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine

30 (12ai)

(R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aj)

35 (R)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12ak)

(R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12al)

The compound is synthesized via the N-Boc-piperazine intermediate which is then deprotected.

(R)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12am)

(R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-
5 ethylamine (12an)

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide
(12ao)

10 1-{3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl}-ethanone (12ap)

(R)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine
(12aq)

15 (S)-1-(1-Biphenyl-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine, Hydrochloride (12ar)
LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 314.1657 Da. Calc. 314.165722 Da, dev. -0.1 ppm

(S)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine,
Hydrochloride (12as)

20 LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 344.1778 Da. Calc. 344.176287 Da, dev. 4.4 ppm

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide
(12at)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 357.1723 Da. Calc. 357.171536 Da, dev. 2.1 ppm

25

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile,
Hydrochloride (12au)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 339.1598 Da. Calc. 339.160971 Da, dev. -3.5 ppm

30 1-{3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl}-ethanone,
Hydrochloride (12av)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 356.1768 Da. Calc. 356.176287 Da, dev. 1.4 ppm

(S)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine
35 (12ax)

LC-ESI-HRMS of [M+H]⁺ shows 398.1495 Da. Calc. 398.148021 Da, dev. 3.7 ppm

(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine,
Hydrochloride (12ay)

(S)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12az)

5 (S)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aaa)

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile (12aab)

10

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol (12aac)

(S)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aad)

15

(S)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aae)

(S)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aaf)

20

(S)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aag)

25

(S)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aah)

(S)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aai)

30

(S)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aaj)

(S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-

35

ethylamine (12aak)

(S)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aal)

42

(S)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine
(12aam)

(S)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aan)

5

(S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine
(12aao)

The compound is synthesized via the N-Boc-piperazine intermediate which is then deprotected.

10

(S)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aap)

(S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine (12aaq)

15

(S)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine
(12aar)

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-
carbonitrile (12aas)

20

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-
carbonitrile (12aat)

25 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile
(12aau)

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile
(12aav)

30

N-{(R)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-
acetamide (12aaw)

N-{(S)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-
acetamide (12aax)

35

3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile
(12aay)

3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile
(12aaz)

TEST METHODS

5

Test method 1

In vitro inhibition of ³H-flunitrazepam (³H-FNM) binding

The GABA recognition site and the benzodiazepine modulatory unit can selectively be labelled with ³H-flunitrazepam.

10

Tissue Preparation

Preparations are performed at 0-4°C unless otherwise indicated. Cerebral cortex from male Wistar rats (150-200 g) is homogenised for 5-10 sec in 20 ml Tris-HCl (30 mM, pH 7.4) using an Ultra-Turrax homogeniser. The suspension is centrifuged at 15 27,000 x g for 15 min and the pellet is washed three times with buffer (centrifuged at 27,000 x g for 10 min). The washed pellet is homogenized in 20 ml of buffer and incubated on a water bath (37°C) for 30 min to remove endogenous GABA and then centrifuged for 10 min at 27,000 x g. The pellet is then homogenized in buffer and centrifuged for 10 min at 27,000 x g. The final pellet is resuspended in 30 ml buffer and the 20 preparation is frozen and stored at -20°C.

Assay

The membrane preparation is thawed and centrifuged at 2°C for 10 min at 27,000 x g. The pellet is washed twice with 20 ml 50 mM Tris-citrate, pH 7.1 using an Ultra- 25 Turrax homogeniser and centrifuged for 10 min at 27,000 x g. The final pellet is resuspended in 50 mM Tris-citrate, pH 7.1 (500 µl buffer per g of original tissue), and then used for binding assays. Aliquots of 0.5 ml tissue are added to 25 µl of test solution and 25 µl of ³H-FNM (1 nM, final concentration), mixed and incubated for 40 min at 2°C. Non-specific binding is determined using Clonazepam (1 µM, final 30 concentration). After incubation the samples are added 5 ml of ice-cold buffer and poured directly onto Whatman GF/C glass fibre filters under suction and immediately washed with 5 ml ice-cold buffer. The amount of radioactivity on the filters is determined by conventional liquid scintillation counting. Specific binding is total binding minus non-specific binding.

35

Results

25-75% inhibition of specific binding must be obtained, before calculation of an IC₅₀.

The test value will be given as IC₅₀ (the concentration (μM) of the test substance which inhibits the specific binding of ³H-FNM by 50%).

$$IC_{50} = (\text{applied test substance concentration, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

5 where

C_o is specific binding in control assays, and

C_x is the specific binding in the test assay.

(The calculations assume normal mass-action kinetics).

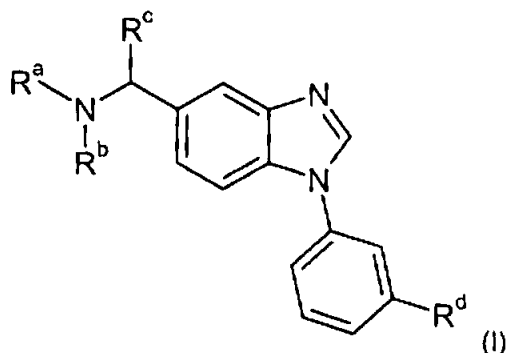
10 Test results from these experiments with a number of compounds of the invention are shown in Table 1 below.

Table 1

Test compound	<i>In vitro</i> binding IC ₅₀ (μM)
Compound 3a	0.073
Compound 12o	0.0067
Compound 12b	0.060
Compound 12g	0.0026
Compound 12r	0.0037

CLAIMS

1. A compound of the general Formula (I):



or an N-oxide thereof, or any of its isomers or any mixture of its isomers,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^a , R^b and R^c independent of each other represent hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, formyl, alkylcarbonyl or alkoxyalkylcarbonyl;

R^d represents an aryl group;

which aryl group is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of:

halo, hydroxy, $R'R''N$ -, $R'R''N$ -alkyl, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)$ -, $R'R''N-(C=O)$ -, cyano, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkoxy, cycloalkoxy, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, alkenyl, alkynyl and $-(CR'R'')_n-R^e$;

wherein R' and R'' independent of each other are hydrogen or alkyl;

n is 0 or 1; and

R^e represents a heterocyclic ring,

which heterocyclic ring may optionally be substituted with:
halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, alkyl, hydroxyl or alkoxy.

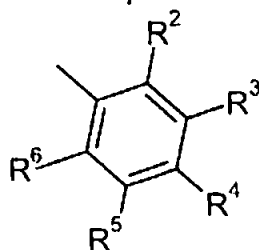
2. The compound of claim 1, wherein R^a represents hydrogen or alkyl.

3. The compound of claims 1 or 2, wherein R^b represents hydrogen, alkyl, formyl or alkylcarbonyl.

4. The compound of any one of claims 1-3, wherein R^c represents hydrogen or alkyl.

5. The compound of any one of claims 1-4, wherein R^d represents optionally substituted phenyl.

6. The compound of any one of claims 1-4, wherein R^d represents



10 wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 independent of each other represent hydrogen, halo, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)-$, $R'R''N-(C=O)-$, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl or alkoxy or $-(CR'R'')-R^e$.

7. The compound of any one of claims 1-4, wherein R^d represents phenyl substituted with methylenedioxy.

8. The compound of claim 1, which is

1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine;

1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

3'-[5-(1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;

20 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

N-[1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-acetamide;

25 *N*-[1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-formamide;

N-{1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-acetamide;

N-{1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl}-formamide;

30 *N*-[(*R*)-1-(1-Biphenyl-3-yl-1*H*-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-acetamide;

N-[(*R*)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;

N-[(*R*)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-5-yl]-ethyl]-acetamide;

- N-((R)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((R)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((R)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- 5 N-((S)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((S)-1-[1-(2'-Cyano-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((S)-1-[1-(1-Biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((S)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- 10 N-((S)-1-[1-(2'-Methanesulfonylamino-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((S)-1-[1-(2'-Acetyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- N-((R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- 15 N-((S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-acetamide;
- (R)-1-(1-Biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(5'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 20 N-[3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl]-methanesulfonamide;
- 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;
- (R)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 25 (R)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(3'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 30 (R)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile;
- 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol;
- 35 (R)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

- (R)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 5 (R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (R)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 10 (R)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide;
- 1-{3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl}-ethanone;
- (R)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 15 (S)-1-(1-Biphenyl-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carboxylic acid amide;
- 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile;
- 1-{3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-yl}-ethanone;
- 20 (S)-1-[1-(2'-Trifluoromethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-phenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2',3'-Difluoro-6'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(4'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 25 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-6-chloro-biphenyl-3-carbonitrile;
- 3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-chloro-biphenyl-2-ol;
- (S)-1-[1-(3'-Chloro-2',6'-difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2'-Morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 30 (S)-1-[1-(3',5'-Difluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2',6'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(3'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(6'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- 35 (S)-1-[1-(6'-Chloro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-3'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2',4'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
- (S)-1-[1-(2',3'-Dimethoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;

(S)-1-[1-(2',6'-Dichloro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-yl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2',6'-Difluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
(S)-1-[1-(2'-Chloro-6'-fluoro-5'-methyl-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-
5 ethylamine;
(S)-1-[1-(5'-Fluoro-2'-methoxy-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethylamine;
3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-
carbonitrile;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-
10 carbonitrile;
3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-3-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
N-((R)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-
acetamide;
15 N-((S)-1-[1-(2'-Cyano-4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-ethyl)-
acetamide;
3'-[5-((R)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
3'-[5-((S)-1-Amino-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-4-fluoro-biphenyl-2-carbonitrile;
or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers,
20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition, comprising a therapeutically effective amount of a
compound of any one of claims 1-8, or an N-oxide thereof, any of its isomers or
any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together
25 with at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent.

10. Use of the chemical compound of any of claims 1-8, or an N-oxide thereof, any of
its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, for the manufacture of a medicament.

11. The use according to claim 10, for the manufacture of a pharmaceutical
composition for the treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder
or a condition of a mammal, including a human, which disease, disorder or
condition is responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the
35 central nervous system.

12. The use according to claim 11, wherein the disease, disorder or condition is
anxiety disorders, panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia
without history of panic disorder, animal and other phobias, social phobias,

obsessive-compulsive disorder, and generalized or substance-induced anxiety disorder; stress disorders, post-traumatic and acute stress disorder, sleep disorders, memory disorder, neuroses, convulsive disorders, epilepsy, seizures, convulsions, febrile convulsions in children, migraine, mood disorders, depressive or bipolar disorders, depression, single-episode or recurrent major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar disorder, bipolar I and bipolar II manic disorders, cyclothymic disorder, psychotic disorders, including schizophrenia, neurodegeneration arising from cerebral ischemia, attention deficit hyperactivity disorder, pain, nociception, neuropathic pain, emesis, acute, delayed and anticipatory emesis, particular emesis induced by chemotherapy or radiation, motion sickness, post-operative nausea, vomiting, eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, premenstrual syndrome, neuralgia, trigeminal neuralgia, muscle spasm, spasticity, e.g. in paraplegic patients, the effects of substance abuse or dependency, alcohol withdrawal, cognitive disorders, Alzheimer's disease, cerebral ischemia, stroke, head trauma, tinnitus or disorders of circadian rhythm, e.g. in subjects suffering from the effects of jet lag or shift work.

13. A method for treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a living animal body, including a human, which disorder, disease or condition is responsive to modulation of the GABA_A receptor complex in the central nervous system, which method comprises the step of administering to such a living animal body in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of the claims 1-8, or an N-oxide thereof, any of its isomers or any mixture of its isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D235/06 A61K31/4184

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 360 809 A1 (AXELSSON OSKAR [SE] ET AL) 1 November 1994 (1994-11-01) claims 1,7,9; examples 61a,73a; table I	1-13
P,X	WO 2006/108800 A (NEUROSEARCH AS [DK]; LARSEN JANUS S [DK]; TEUBER LENE [DK]; AHRING PHI) 19 October 2006 (2006-10-19) claims 1-11	1-13
P,A	WO 2006/060381 A (OSI PHARM INC [US]; CREW ANDREW PHILIP [US]; COX MATTHEW [US]; LAUFER) 8 June 2006 (2006-06-08) claims 1,19	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *Y* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2007

Date of mailing of the international search report

03/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VOYIAZOGLOU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/069237

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/069237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5360809	A1	NONE	
WO 2006108800	A	19-10-2006	NONE
WO 2006060381	A	08-06-2006	NONE

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
14 de Junio de 2007 (14.06.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/065864 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 235/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/069237
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
4 de Diciembre de 2006 (04.12.2006)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
PA 2005 01719 5 de Diciembre de 2005 (05.12.2005) DK
60/742,535 6 de Diciembre de 2005 (06.12.2005) US
PA 2006 01326 12 de Octubre de 2006 (12.10.2006) DK
60/851,291 13 de Octubre de 2006 (13.10.2006) US
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos): NEUROSEARCH A/S
[DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos): LARSEN, Janus, S. [DK/DK]; c/o
NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750
Ballerup (DK). TEUBER, Lene [DK/DK]; 53
Anemonevej, DK-3500 Værløse (DK). AHRING,
Philip, K. [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93
Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). NIELSEN,
Elsebet, Østergaard [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S,
93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). MIRZA,
Naheed [GB/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93
Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

- (74) Representante Común: NEUROSEARCH A/S;
Departamento de patentes, 93 Pederstrupvej, DK-
2750 Ballerup (DK).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones Bajo la Regla 4.17:

— según los derechos del solicitante para solicitar y
otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional
— antes del vencimiento de la fecha límite para modificar
las reivindicaciones y a ser publicada nuevamente en el
evento de recibir las modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a
las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL Y SU USO PARA MODULAR EL COMPLEJO RECEPTOR GABA_A

(57) Resumen: Esta invención está relacionada con derivados novedosos de benzimidazol, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos de tratamiento con los mismos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y desórdenes del sistema nervioso central que responden a la modulación del complejo receptor GABA_A, y en particular para combatir la ansiedad y enfermedades relacionadas.

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se relaciona con nuevos derivados de bencimidazol, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos de tratamiento con dichos compuestos y composiciones.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso central que son sensibles a la modulación del complejo de receptores GABA_A, y en particular, a fin de combatir la ansiedad y afecciones relacionadas.

ANTECEDENTES DEL ARTE

Los sitios moduladores en el complejo de receptores GABA_A, por ejemplo, el sitio de unión de benzodiazepina, constituyen el blanco de los fármacos ansiolíticos, tales como las clásicas benzodiazepinas ansiolíticas. Sin embargo, estos fármacos se asocian con una cantidad de características indeseables.

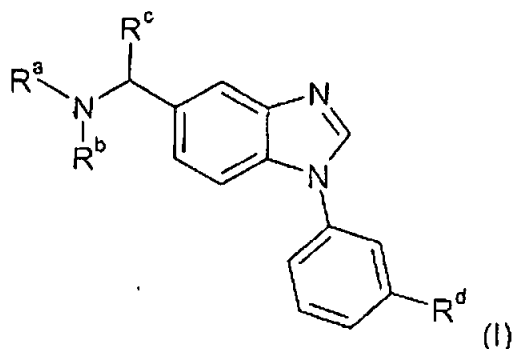
Existen múltiples isoformas del receptor GABA_A; cada receptor es un complejo pentamérico que comprende subunidades extraídas de las isoformas subunitarias α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ y θ . Las benzodiazepinas ansiolíticas clásicas no muestran selectividad de subtipo. Se ha sugerido que uno de los elementos clave en las desventajas de los benzodiazepanos clásicos (por ejemplo, sedación, dependencia y alteración cognitiva) se relaciona con la subunidad α_1 de los receptores GABA_A. Por lo tanto, se espera que los compuestos con selectividad para las subunidades α_2 o α_3 sobre la subunidad α_1 tengan mejor perfil de efectos secundarios.

En consecuencia, aún se observa una fuerte necesidad de compuestos con perfil farmacológico optimizado. Además, hay una fuerte necesidad de hallar

compuestos eficaces, sin efectos secundarios indeseados asociados con los compuestos más antiguos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En su primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico;

donde R^a , R^b , R^c y R^d se definen conforme a lo expuesto más adelante.

En su segundo aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o un N-óxido de dicho compuesto, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, junto con por lo menos un portador, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de un compuesto de la invención, o un N-óxido de dicho compuesto, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un mamífero, incluso, un ser humano, donde la enfermedad, afección

o el trastorno es sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central.

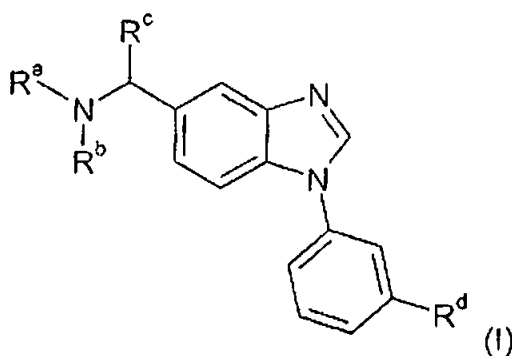
Aun en otro aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un organismo animal vivo, incluso, un ser humano, donde la enfermedad, afección o el trastorno es sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central; donde el método comprende la etapa de administración, a dicho organismo animal vivo que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o un N-óxido de dicho compuesto, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

Otros objetivos de la invención serán evidentes para el experto en el arte, a partir de la siguiente descripción detallada y de los ejemplos que siguen.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Derivados de bencimidazol sustituidos.

En su primer aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula general (I):



o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico;

donde:

R^a , R^b y R^c , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxialquilo, formilo, alquilcarbonilo o alcóxialquilcarbonilo;

R^d representa un grupo arilo;

donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

halo, hidroxilo, $R'R''N$ -, $R'R''N$ -alquilo, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)$ -, $R'R''N-(C=O)$ -, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, metilendioxo, etilendioxo, alquenilo, alquinilo y $-(CR'R'')_n-R^e$;

donde R' y R'' son, de manera independiente entre sí, hidrógeno o alquilo;
 n es 0 ó 1; y

R^e representa un anillo heterocíclico;

donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con: halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

En una realización, R^a representa hidrógeno o alquilo. En una realización especial, R^a representa hidrógeno.

En una realización adicional, R^b representa hidrógeno, alquilo, formilo o alquilcarbonilo. En una realización especial, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa formilo. Aun en otra realización, R^b representa alquilcarbonilo, tal como acetilo.

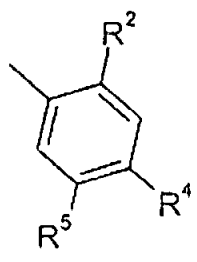
Incluso en otra realización, R^c representa hidrógeno o alquilo. En una realización especial, R^c representa alquilo, tal como metilo.

En una realización especial, R^a representa hidrógeno, R^b representa hidrógeno y R^c representa metilo. En una realización adicional, R^a representa hidrógeno, R^b representa formilo y R^c representa metilo. En aun otra realización, R^a representa hidrógeno, R^b representa acetilo y R^c representa metilo.

En una realización adicional, R^d representa un grupo arilo; donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, $R'R''N$ -, $R'R''N$ -alquilo, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo; donde R' y R'' son, de manera independiente entre sí, hidrógeno o alquilo.

En una realización adicional, R^d representa fenilo opcionalmente sustituido.

Aun e otra realización adicional, R^d representa:



donde R^2 , R^4 y R^5 , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, halo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo o alcoxi.

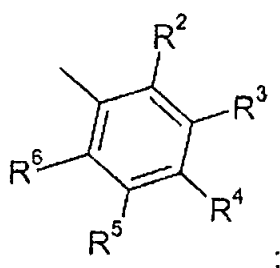
En una realización, R^2 , R^4 y R^5 , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno.

En una realización adicional, R^2 representa halo, ciano, trifluormetoxi o alcoxi; R^4 representa hidrógeno; y R^5 representa hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa halo, tal como flúor. En una realización adicional, R^2 representa ciano. Aun en otra realización adicional, R^2 representa trifluormetoxi. En otra realización, R^2 representa alcoxi, tal como metoxi.

Incluso en otra realización adicional, R^4 representa halo, tal como flúor; R^2 representa hidrógeno; y R^5 representa hidrógeno.

En otra realización, R^2 representa alcoxi, tal como metoxi; R^4 representa hidrógeno; y R^5 representa halo, tal como flúor o cloro.

Incluso en otra realización, R^d representa:



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, halo, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)-$, $R'R''N-(C=O)-$, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo o alcoxi o $-(CR'R'')_n-R^e$.

En una realización adicional de R^d , R^2 representa $R'-SO_2-N(R'')$ -, y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa alquilsulfonilamino, tal como metilsulfonilamino.

Aun en otra realización de R^d , R^2 representa $R'-(C=O)-$; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa alquilcarbonilo, tal como acetilo.

Incluso en otra realización de R^d , R^2 y R^6 representan, de manera independiente entre sí, alcoxi; y R^3 , R^4 y R^5 , de manera independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^6 representa metoxi. Aun en otra realización, R^2 y R^6 representan ambos metoxi.

Aun en otra realización de R^d , R^2 y R^3 , de manera independiente entre sí, representan alcoxi; y R^4 , R^5 y R^6 , en forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^3 representa metoxi. Aun en otra realización, R^2 y R^3 representan ambos metoxi.

En una realización adicional de R^d , R^2 y R^4 , de manera independiente entre sí, representan alcoxi; y R^3 , R^5 y R^6 , de modo independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^4 representa metoxi. En incluso otra realización, R^2 y R^4 representan ambos metoxi.

Aun en otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^3 representa halo; y R^4 , R^5 y R^6 , independientemente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^3 representa flúor o cloro.

En otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^4 representa halo; y R^3 , R^5 y R^6 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En una realización más, R^4 representa flúor.

Incluso en otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^5 representa halo; y R^3 , R^4 y R^6 , independientemente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^5 representa flúor.

Aun en otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^6 representa halo; y R^3 , R^4 y R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^6 representa flúor o cloro.

En incluso otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^5 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan halo; y R^3 y R^4 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^5 representa flúor. En incluso otra realización, R^6 representa flúor.

En otra realización de R^d , R^2 representa alcoxi; R^3 y R^5 , de manera independiente entre sí, representan halo; y R^4 y R^6 representan, independientemente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa metoxi. En otra realización, R^3 representa flúor. Aun en otra realización, R^5 representa flúor.

En incluso otra realización de R^d , R^2 representa halo; R^5 representa ciano; y R^3 , R^4 y R^6 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa cloro.

En otra realización de R^d , R^2 representa $R'R''N-(C=O)-$; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa aminocarbonilo.

En incluso otra realización de R^d , R^2 representa hidroxilo; R^3 representa halo; y R^4 , R^5 y R^6 , de modo independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^3 representa cloro.

En una realización adicional de R^d , R^2 representa ciano, y R^3 o R^4 representan halo, tal como flúor. En una realización especial, R^2 representa ciano y R^3 representa halo, tal como flúor, y R^4 , R^5 y R^6 , de manera independiente, representan hidrógeno. En otra realización, R^2 representa ciano, y R^4 representa halo, tal como flúor; y R^3 , R^5 y R^6 , de manera independiente, representan hidrógeno.

En una realización adicional de R^d , R^2 representa ciano, R^4 representa trifluormetilo, y R^3 , R^5 y R^6 , en forma independiente, representan hidrógeno.

En otra realización adicional de R^d , R^2 , R^3 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan halo; y R^4 y R^5 , en forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa flúor. En otra realización, R^3 representa cloro. En aun otra realización, R^6 representa flúor.

Incluso en otra realización de R^d , R^2 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan halo; y R^3 , R^4 y R^5 , en forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa cloro o flúor. En aun otra realización, R^6 representa cloro o flúor.

En una realización adicional de R^d , R^2 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan halo; R^3 representa alquilo; y R^4 y R^5 , en forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa cloro o flúor. En otra realización, R^3 representa metilo. Incluso en una realización más, R^6 representa cloro o flúor.

En aun otra realización adicional de R^d , R^2 representa $-(CR'R'')_n-R^e$; y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan, de manera independiente, hidrógeno. En una realización, n es 0. En una segunda realización, n es 1, y R' y R'' representan hidrógeno. En una realización especial, R^2 representa morfolin-4-ilmetilo. En otra realización especial, R^2 representa piperazin-1-ilo.

En otra realización, R^d representa fenilo sustituido con metilendioxi. En una realización especial, R^d representa benzo[1,3]dioxol-4-ilo.

En una realización especial, R^d representa un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-3-cloro-fenilo, 2-metoxi-3-fluor-fenilo, 2-metoxi-4-fluor-fenilo, 2-metoxi-5-cloro-fenilo, 2-metoxi-5-fluor-fenilo, 2-metoxi-6-fluor-fenilo, 2-metoxi-6-cloro-fenilo, 2,3-difluor-6-metoxi-fenilo, 3,5-difluor-2-metoxi-fenilo, 2-metilsulfonilamino-fenilo, 2-cianofenilo, 4-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-trifluormetoxifenilo, 2-cloro-5-ciano-fenilo, 2-hidroxi-3-cloro-fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-difluorfenilo, 3-cloro-2,6-difluor-fenilo, 2-cloro-6-fluor-3-metil-fenilo, 2-fluor-6-cloro-3-metil-fenilo, 2-acetilfenilo, 2-trifluormetoxi-fenilo, 2-aminocarbonil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo, 2-(morfolin-4-il-metil)-fenilo, 2-piperazin-1-il-fenilo, 2-ciano-3-fluor-fenilo, 2-ciano-4-fluor-fenilo, 2-ciano-4-trifluormetil-fenilo y benzo[1,3]dioxol-4-ilo.

En una realización especial, el compuesto químico de la invención es:

1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina;

1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-(1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

1-[1-(4'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

1-[1-(2'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

N-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-formamida;

N-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-formamida;

N-[(*R*)-1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(2'-Ciano-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(2'-Ciano-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*R*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

N-[(*S*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;

(*R*)-1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina;

(*R*)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina;

(R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

N-{3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-

metanosulfonamida;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

(R)-1-[1-(2',6'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',3'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol;

(R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-

etilamina;

(R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-

etilamina;

Amida de ácido 3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico;

1-{3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-etanona;

(R)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-Bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

Amida de ácido 3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

1-{3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-etanona;

(S)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol;

(S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',6'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',3'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
 (S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
 (S)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
 (S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
 (S)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
 3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo;
 3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo;
 3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;
 3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;
 N-((R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida;
 N-((S)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida;
 3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;
 3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;
 o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Cualquier combinación de dos o más de las realizaciones que se describen con anterioridad se considera dentro del alcance de la presente invención.

Definición de sustituyentes.

En el contexto de esta invención, halo representa flúor, cloro, bromo o yodo.

En el contexto de esta invención, un grupo alquilo designa una cadena de hidrocarburo, recta o ramificada, saturada, univalente. La cadena de hidrocarburo preferentemente contiene desde uno hasta seis átomos de carbono (alquilo C_{1-6}), por ejemplo, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En una realización preferida, alquilo representa un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. En otra realización preferida de esta invención, alquilo representa un grupo alquilo C_{1-3} , que puede ser, en particular, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En el contexto de esta invención, un grupo alquenilo designa una cadena de carbono que contiene uno o más enlaces dobles, por ejemplo, dienos, trienos y polienos. En una realización preferida, el grupo alquenilo de la invención comprende de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C_{2-6}), y comprende por lo menos un doble enlace. En una realización de mayor preferencia, el grupo alquenilo de la invención es etenilo; 1- ó 2-propenilo; 1-; 2-; ó 3-butenilo; o 1,3-butadienilo; 1-; 2-; 3-; 4-; ó 5-hexenilo; o 1,3-hexadienilo; o 1,3,5-hexatrienilo.

En el contexto de esta invención, un grupo alquinilo designa una cadena de carbono que contiene uno o más enlaces triples, por ejemplo, diinas, triinas y poliinas. En una realización preferida, el grupo alquinilo de la invención comprende de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C_{2-6}), y comprende por lo menos un triple enlace. En su realización de mayor preferencia, el grupo alquinilo de la invención es etinilo; 1- ó 2-propinilo; 1-; 2-; ó 3-butinilo; o 1,3-butadiinilo; 1-; 2-; 3-; 4-pentinilo; 1,3-pentadiinilo; 1-; 2-; 3-; 4-; ó 5-heninilo; o 1,3-hexadiinilo; o 1,3,5-hexatriinilo.

En el contexto de esta invención, un grupo cicloalquilo designa un grupo alquilo cíclico, que, preferentemente, contiene desde tres hasta siete átomos de carbono (cicloalquilo C_{3-7}), por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi significa O-alquilo, donde alquilo se define según lo expuesto anteriormente.

Alcoxialquilo significa alcoxi, según lo expuesto anteriormente, y alquilo como se describe anteriormente; por ejemplo, metoximetilo.

Cicloalcoxi significa O-cicloalquilo, donde cicloalquilo se define según lo expuesto anteriormente.

Cicloalquilalquilo significa cicloalquilo, según lo expuesto anteriormente, y alquilo como se describe anteriormente; por ejemplo, ciclopropilmetilo.

En el contexto de esta invención, un grupo arilo designa un sistema de anillo aromático carbocíclico, tal como fenilo, naftilo (1-naftilo o 2-naftilo) o fluorenilo.

En el contexto de esta invención, un anillo heterocíclico designa un grupo heterocíclico monocíclico que porta uno o más heteroátomos en su anillo. Los heteroátomos preferidos abarcan nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). El anillo, en particular, puede ser aromático (es decir, un heteroarilo), puede estar saturado o parcialmente saturado.

Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros, saturados o parcialmente saturados preferidos de la invención comprenden 1,3-dioxolano, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxadiazolina, pirrolina, pirrolidina, pirazolidina y pirazolina.

Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 6 miembros, saturados o parcialmente saturados preferidos de la invención comprenden 1,4-dioxolano, 1,4-ditiano, morfolina, 1,4-oxazina, oxadiazina, piperidina, piperazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tiomorfolina, 1,3,5-tritiano.

Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 7 miembros, saturados o parcialmente saturados preferidos de la invención comprenden homopiperidina y homopiperazina.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos preferidos de la invención comprenden grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos, de 5 y 6 miembros, por ejemplo, sin limitación, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirídilo, pirimidilo o piridazinilo.

Sales aceptables para uso farmacéutico.

El compuesto químico de la invención puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración propuesta. Las formas adecuadas comprenden sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, fisiológico) y formas de pre- o profármacos del compuesto químico de la invención.

Ejemplos de sales de adición aceptables para uso farmacéutico abarcan, sin limitación, las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, no tóxicas, tales como el clorhidrato, bromhidrato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, aconato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ftalato, salicilato, sorbato, estearato, succinato, tartrato, tolueno-p-sulfonato, y similares. Dichas sales pueden formarse mediante procedimientos conocidos y descriptos en el arte.

Otros ácidos, tales como ácido oxálico, que pueden no ser considerados aceptables para uso farmacéutico, pueden ser útiles en la preparación de sales de utilidad como intermediarios en la obtención de un compuesto químico de la invención y sus sales de adición de ácido aceptables para uso farmacéutico.

Ejemplos de sales catiónicas aceptables para uso farmacéutico de un compuesto químico de la invención abarcan, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colina, lisinio y amonio, y similares, de un compuesto químico de la invención que contiene un grupo aniónico. Dichas

sales catiónicas pueden formarse por medio de procedimientos conocidos y descriptos en el arte.

En el contexto de esta invención, se contemplan también las "sales de tipo onio" de compuestos que contienen N, como sales aceptables para uso farmacéutico. Las "sales de tipo onio" preferidas comprenden las sales de alquil-onio, las sales de cicloalquil-onio, y las sales de cicloalquilalquil-onio.

Ejemplos de formas de pre- o profármacos del compuesto químico de la invención comprenden ejemplos de profármacos adecuados de las sustancias de acuerdo con la invención que son compuestos modificados en uno o más grupos reactivos o que pueden derivarse del compuesto original. Son de particular interés los compuestos modificados en un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo amino. Ejemplos de derivados adecuados son ésteres o amidas.

El compuesto químico de la invención puede proporcionarse en las formas solubles o insolubles, junto con un solvente aceptable para uso farmacéutico tal como agua, etanol y similares. Las formas solubles también pueden abarcar formas hidratadas, tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato, y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las formas insolubles, para los propósitos de esta invención.

Isómeros estéricos.

Los expertos en el arte apreciarán que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales, y que dichos compuestos pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras, entre ellas, enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis y trans.

La invención comprende todos dichos isómeros y cualquier mezcla de estos, por ejemplo, mezclas racémicas.

Pueden emplearse métodos para la resolución de isómeros ópticos conocidos por los expertos en el arte, y evidentes para el especialista promedio del arte. Dichos métodos abarcan aquellos analizados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen, en *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York (1981).

Pueden prepararse también compuestos activos ópticos a partir de materiales iniciales ópticamente activos.

N-óxidos.

En el contexto de esta invención, un N-óxido designa un derivado óxido de un compuesto que contiene nitrógeno, por ejemplo, compuestos heterocíclicos que contienen N, capaces de formar dichos N-óxidos, y compuestos que portan uno o más grupos amino. Por ejemplo, el N-óxido de un compuesto que contiene un piridilo puede ser el derivado 1-oxi-piridin-2, -3 ó -4-ilo.

Los N-óxidos de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la oxidación de la correspondiente base de nitrógeno usando un agente de oxidación convencional, tal como peróxido de hidrógeno, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, a una temperatura elevada; o mediante la reacción con un perácido, tal como ácido peracético, en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetato de etilo o acetato de metilo; o en cloroformo o diclorometano, con ácido 3-clorperoxibenzoico.

Compuestos marcados.

Los compuestos de la invención pueden usarse en su forma marcada o sin marcar. En el contexto de esta invención, el compuesto marcado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa hallado habitualmente en la naturaleza. El marcado permitirá la fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

Los compuestos marcados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, radiomarcadores, o agentes de monitoreo en varios métodos de diagnóstico, y para la obtención de imágenes de receptores *in vivo*.

El isómero marcado de la invención, preferentemente, contiene por lo menos un radionúclido como una marca. Los radionúclidos emisores de positrones son todos candidatos para el uso. En el contexto de esta invención, preferentemente, el radionúclido se selecciona de ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I y ^{18}F .

El método físico para la detección del isómero marcado de la presente invención puede seleccionarse de la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), la tomografía computada de imágenes por único fotón (SPECT, por sus siglas en inglés), la espectroscopia de resonancia magnética (MRS, por sus siglas en inglés), la imagen de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés, o IRM) y la tomografía de rayos X axial computada (CAT), o sus combinaciones.

Métodos de preparación.

Los compuestos químicos de la invención pueden prepararse por medio de métodos convencionales para la síntesis química, por ejemplo, aquellos que se describen en los ejemplos de trabajo. Los materiales iniciales para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos, o pueden prepararse sin dificultad mediante métodos convencionales a partir de compuestos químicos disponibles en el mercado.

Además, un compuesto de la invención puede convertirse en otro compuesto de la invención empleando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas en esta solicitud pueden ser aislados por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los compuestos de esta invención pueden presentarse en formas no solvatadas, y además, en formas solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas, para los propósitos de esta invención.

Actividad biológica.

Los compuestos de la invención pueden modular el complejo de receptores GABA_A. Pueden ser evaluados a fin de establecer su capacidad para unirse al complejo de receptores GABA_A, incluso, a sus subunidades específicas.

Los compuestos de la presente invención, como ligandos para el sitio de unión de las benzodiazepinas en receptores GABA_A, son, por lo tanto, útiles en el tratamiento o la prevención de una variedad de trastornos del sistema nervioso central. En consecuencia, en otro aspecto, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, una afección o un trastorno sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central.

En una realización especial, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, la prevención o el alivio de:

- trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con agorafobia o sin agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico; fobias a animales y otras fobias, entre ellas, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias;

- trastornos de estrés, por ejemplo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo;
- trastornos del sueño;
- trastornos de la memoria;
- neurosis;
- trastornos convulsivos, por ejemplo, epilepsia, convulsiones, convulsiones de cualquier tipo o convulsiones febriles en niños;
- migraña;
- trastornos del ánimo;
- trastornos depresivos o bipolares, por ejemplo, depresión; trastorno depresivo mayor recurrente o de un solo episodio; trastorno distímico; trastorno bipolar, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II; y trastorno ciclotímico;
- trastornos psicóticos, entre ellos, esquizofrenia;
- neurodegeneración como consecuencia de isquemia cerebral;
- trastorno de hiperactividad con déficit de atención;
- dolor y nocirrecepción, por ejemplo, dolor neuropático;
- emesis, que abarca emesis aguda, demorada y anticipatoria, en particular, emesis inducida por la quimioterapia o la radiación;
- mareos; náuseas y vómitos posoperatorios;
- trastornos de la alimentación, por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa;
- síndrome premenstrual;
- neuralgia, por ejemplo, neuralgia del trigémino;
- espasticidad o espasmo muscular, por ejemplo, en pacientes parapléjicos;
- efectos del abuso o la dependencia de sustancias, por ejemplo, abstinencia de alcohol;

- trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer;
- isquemia cerebral, accidente cerebrovascular; traumatismo de cráneo;
- acúfenos; y
- trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en individuos que sufren de los efectos del desajuste horario (*jet lag*) o trabajo por turnos.

Preferentemente, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, la prevención o el alivio de trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con agorafobia o sin agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico; fobias a animales y otras fobias, entre ellas, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para la detección de compuestos que puedan unirse al receptor GABA_A humano.

En la actualidad, se contempla que una dosificación adecuada del ingrediente activo farmacéutico (IAF) se encuentra dentro del rango de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg de IAF por día; más preferentemente, desde alrededor de 10 hasta alrededor de 500 mg de IAF por día; con mayor preferencia, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 mg de IAF por día; no obstante, estos rangos se contemplan de acuerdo con el modo exacto de administración, la forma en la cual se administra, la indicación considerada, el sujeto, y en particular, el peso corporal del sujeto en cuestión; y además, la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

Composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención provee nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto químico de la invención.

Si bien un compuesto químico de la invención para el uso en tratamientos médicos puede administrarse en forma del compuesto químico en bruto, se prefiere la introducción del ingrediente activo, en forma opcional, en forma de una sal fisiológicamente aceptable, en una composición farmacéutica junto con uno o más coadyuvantes, excipientes, portadores, reguladores, diluyentes u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

En una realización preferida, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto químico de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, o un derivado de dicho compuesto, junto con uno o más portadores aceptables para uso farmacéutico, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o profilácticos conocidos y utilizados en el arte. El portador o los portadores deben ser "aceptables", en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no nocivos para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser aquellas adecuadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluso, bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (que incluye las inyecciones cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular, o por infusión), o aquellas en una forma adecuada para administración por medio de inhalación o insuflación, por ejemplo, polvos y la administración en aerosol líquido, o mediante sistemas de liberación prolongada. Ejemplos adecuados de sistemas de liberación prolongada abarcan las matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el

compuesto de la invención, donde las matrices pueden presentarse en forma de artículos con forma, por ejemplo, películas o microcápsulas.

El compuesto químico de la invención, junto con un coadyuvante, portador o diluyente convencional, en consecuencia, puede colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias. Dichas formas comprenden sólidos, y en particular, comprimidos, cápsulas rellenas, formas de polvo y miniesferas, y líquidos, en particular, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires y cápsulas rellenas con dichas formas, para el uso oral; supositorios, para administración rectal; y soluciones inyectables estériles, para uso parenteral. Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas farmacéuticas unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con principios o compuestos activos adicionales o sin ellos, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo, en proporción con el rango de dosificación diaria propuesto para el uso.

El compuesto químico de la presente invención puede administrarse en una amplia variedad de formas farmacéuticas parenterales y orales. Será obvio para los expertos en el arte que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como el componente activo, o bien un compuesto químico de la invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto químico de la invención.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas a partir de un compuesto químico de la presente invención, los portadores aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida comprenden polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede comprender una o más sustancias que también actúan como diluyentes, agentes saborizantes,

solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos o como material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que se encuentra en mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se encuentra en mezcla con el portador, que tiene la capacidad aglutinante necesaria, en proporciones adecuadas, y está compactado con la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos preferentemente contienen desde 5 ó 10 hasta aproximadamente 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados comprenden carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" tiene el propósito de incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador, para proporcionar una cápsula en la cual el componente activo, con portadores o sin ellos, está rodeado por un portador, que, en consecuencia está relacionado con dicho compuesto activo. Asimismo, se contemplan los sellos y los comprimidos de disolución bucal. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los sellos y los comprimidos de disolución bucal pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y se dispersa allí de manera homogénea el ingrediente activo, por ejemplo, mediante la agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y, en consecuencia, solidificar.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o

pulverizaciones que contienen, además del ingrediente activo, los portadores apropiados conocidos en el arte.

Las preparaciones líquidas comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones, tales como soluciones acuosas o de agua-propilenglicol. A modo de ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones, en solución acuosa de polietilenglicol.

El compuesto químico de conformidad con la presente invención, por lo tanto, puede formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, tal como inyección de bolo o infusión continua), y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas previamente rellenas, infusión de volumen pequeño o en recipientes de múltiples dosis, con un la adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo, que se obtiene mediante la aislación aséptica de sólido estéril, o mediante liofilización a partir de la solución, para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes del uso.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse mediante la disolución del componente activo en agua, y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesadores adecuados, conforme a lo deseado.

Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse mediante la dispersión del ingrediente activo finamente dividido, en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión conocidos.

Se incluyen además las preparaciones en forma sólida, propuestas para la conversión, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas abarcan soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del ingrediente activo, dichas preparaciones pueden comprender colorantes, saborizantes, estabilizadores, reguladores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesadores, agentes solubilizantes, y similares.

Para la administración tópica a la epidermis, el compuesto químico de la invención puede formularse en forma de ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa, con la adición de agentes espesadores o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa, y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesadores o agentes colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca abarcan comprimidos de disolución bucal que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, habitualmente, sacarosa y goma de acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma de acacia; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal, por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, una pipeta o una pulverización. Las composiciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o de múltiples dosis.

La administración al tracto respiratorio también puede lograrse por medio de una formulación de aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en

un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorcarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano o diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Convenientemente, el aerosol también puede contener un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco puede ser controlada mediante la provisión de una válvula dosificadora.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de gelatina, por ejemplo, o en envases alveolados, desde donde el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

En las composiciones propuestas para administración al tracto respiratorio, entre ellas, las composiciones intranasales, en general, el compuesto tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de los 5 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en el arte, por ejemplo, mediante la micronización.

Cuando sea conveniente, pueden emplearse las composiciones adaptadas para proporcionar la liberación prolongada del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se presentan en formas farmacéuticas unitarias. En dichas formas, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, donde el envase contiene cantidades separadas de preparación; por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma

farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un sello, o un comprimido de disolución bucal en sí mismo, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estos, en forma envasada.

Los comprimidos o las cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa e infusión continua son composiciones preferidas.

Otros detalles sobre las técnicas para la formulación y la administración pueden hallarse en la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo que mejora los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad, por ejemplo, ED_{50} y LD_{50} , pueden determinarse por medio de procedimientos farmacológicos convencionales, en cultivos celulares o en animales experimentales. La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, que puede expresarse por medio de la relación LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben grandes índices terapéuticos.

Es evidente que la dosis administrada debe ajustarse cuidadosamente conforme a la edad, el peso y el estado físico del individuo tratado, y además, conforme a la vía de administración, la forma farmacéutica, el régimen y el resultado deseado. Además, la dosificación exacta debe ser determinada por el profesional a cargo.

La dosificación real dependerá de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, y será establecida a criterio del médico. La dosificación podrá variarse mediante la valoración de la dosificación en las circunstancias particulares de esta invención, a fin de producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, actualmente se contempla que las composiciones farmacéuticas que contienen desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de

ingrediente activo por dosis individual; preferentemente, desde alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mg; con mayor preferencia, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg, son adecuadas para tratamientos médicos.

El ingrediente activo puede administrarse en una o varias dosis por día. En ciertos casos, puede obtenerse un resultado satisfactorio con una dosificación tan baja como 0,1 µg/kg i. v., y 1 µg/kg, p. o. El límite superior del rango de dosificación actualmente se considera que es alrededor de 10 mg/kg i. v., y 100 mg/kg p. o. Los rangos preferidos son desde alrededor de 0,1 µg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg/día, i. v., y desde aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg/día p. o.

Métodos de tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un organismo animal vivo, incluso, un ser humano, donde la enfermedad, afección o el trastorno es sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central; donde el método comprende la administración, a dicho organismo animal vivo que lo necesita, incluso a un ser humano, de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

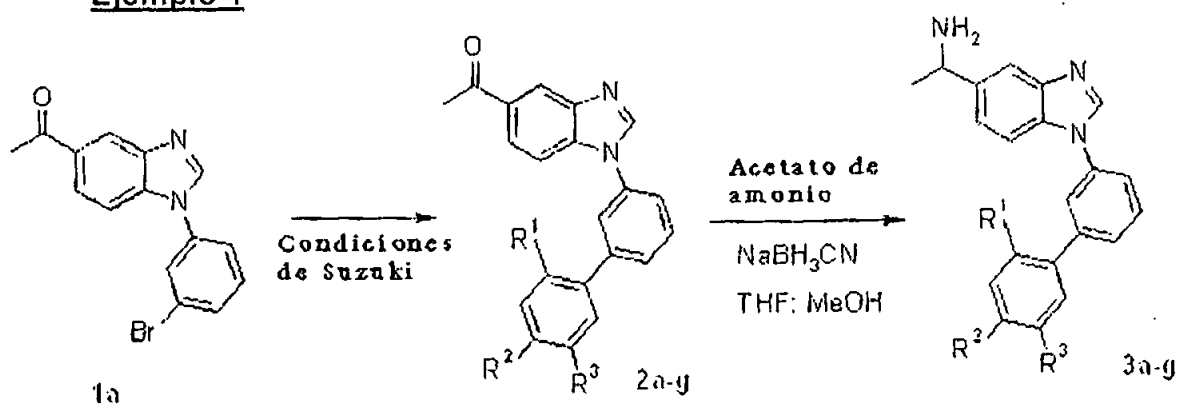
Actualmente se contempla que los rangos de dosificación adecuados son de 0,1 a 1000 mg por día; 10 a 500 mg por día; y en especial, 30 a 100 mg por día, como es habitual, de acuerdo con el modo exacto de administración, la forma en la cual se administra, la indicación a la cual se dirige la administración, el sujeto en cuestión y el peso corporal del sujeto en cuestión; y además, la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

EJEMPLOS

La invención se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que no tienen el propósito de limitar de manera alguna el alcance de la invención, conforme a lo reivindicado.

Observación general. Todas las reacciones que comprometieron intermediarios o reactivos sensibles al aire se efectuaron en nitrógeno y en solventes anhidros. Se emplearon sulfato de magnesio o sulfato de sodio como agentes de secado en los procedimientos de trabajo, y los solventes se evaporaron a presión reducida.

Ejemplo 1



(Esquema general 1)

Procedimiento general para la síntesis de 3a-g.

Se disolvió etanona, 1-[1-(3-bromofenil)-1H-benzimidazol-5-ilo] (que puede prepararse como se describe en WO 96/33191) 1a (0,6 g, 2 mmol) en 8 ml de solvente de Suzuki (7:3:2 de DME:agua:EtOH) y 1 ml de Na₂CO₃, 2 M.

A esta solución se agregó ácido arilbórico, 2,2 mmol, y PdCl₂(PPH₃)₂, 0,02 mmol. La reacción se sometió a microondas, y se calentó a 160°C durante 240

segundos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó.

La mezcla bruta se sometió a aminación reductora, mediante la redisolución en 20 ml de THF:MeOH, 1:1, y luego, la adición de NaBH_3CN (4 mmol) y acetato de amonio (1,7 g, 22 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante la noche, y luego se usó LCMS para controlar si la reacción había finalizado. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó y se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco (90:10:1, v/v/v). La evaporación de las fracciones puras proporcionó el material puro. Si el producto fue un aceite, se redisolvió en una cantidad mínima de THF y se precipitó como una sal de clorhidrato, usando HCl, 3 M, en TBME.

Los siguientes compuestos se prepararon con el método anterior.

Clorhidrato de 1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina (3a)

HRMS: Calc.: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 314,1657. Hallado: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 314,1659.

Clorhidrato de 1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (3b)

HRMS: Calc.: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 344,1763. Hallado: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 344,1774.

3'-[5-(1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo (3c)

HRMS: Calc.: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 339,1610. Hallado: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) = 339,1595.

Clorhidrato de 1-[1-(4'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (3d)

HRMS: Calc.: $C_{21}H_{19}N_3F$ ($M + H^+$) = 332,1563. Hallado: $C_{21}H_{19}N_4F$ ($M + H^+$) = 332,1547.

Clorhidrato de 1-[1-(2'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (3e)

HRMS: Calc.: $C_{21}H_{19}N_3F$ ($M + H^+$) = 332,1563. Hallado: $C_{21}H_{19}N_4F$ ($M + H^+$) = 332,1557.

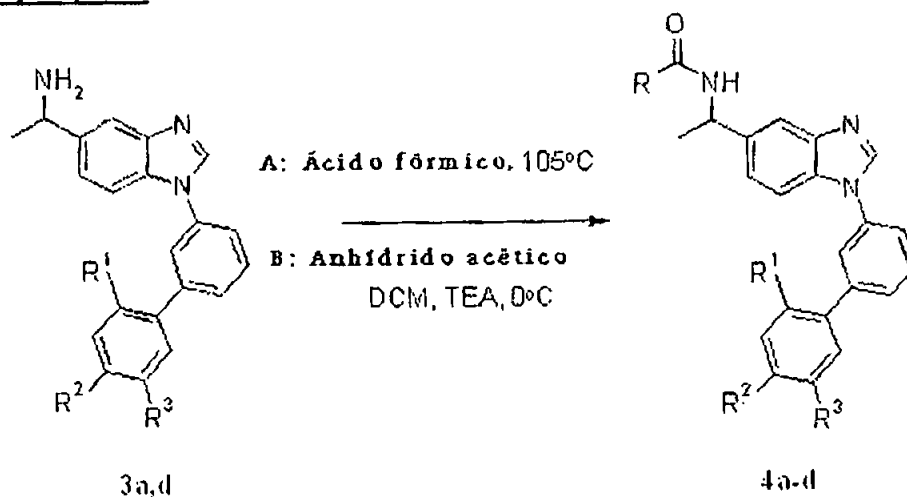
Clorhidrato de 1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (3f)

HRMS: Calc.: $C_{22}H_{21}N_3OF$ ($M + H^+$) = 362,1669. Hallado: $C_{22}H_{21}N_3OF$ ($M + H^+$) = 362,1661.

Clorhidrato de 1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (3g)

HRMS: Calc.: $C_{22}H_{19}N_3OF_3$ ($M + H^+$) = 398,1480. Hallado: $C_{22}H_{19}N_3OF_3$ ($M + H^+$) = 398,1467.

Ejemplo 2



(Esquema general 2)

Ejemplo en Método A.

Se disolvió 1-(1-bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina **3a** (0,3 g, 0,75 mmol) en 5 ml de ácido fórmico, y se calentó a 105°C durante la noche. TLC y LCMS mostraron la conversión completa, y luego se evaporó el solvente. El aceite se disolvió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ sat. Se secó la fase orgánica mediante la evaporación, y se sometió a la cromatografía de columna, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco (90:10:1, v/v/v), a fin de proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 34%.

Ejemplo en Método B.

Se disolvió 1-(1-bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina **3a** (0,3 g, 0,75 mmol) en 10 ml de DCM, y se agregó trietilamina (0,75 mmol). La solución se enfrió hasta 0°C, y a continuación, se agregó anhídrido de ácido acético (1,5 equiv.), por goteo. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta TA, y luego, se agregaron 10 ml de Na₂CO₃ sat. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se secó con MgSO₄. La cromatografía de columna, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco (90:10:1, v/v/v) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 41%.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante los Métodos A y B.

***N*-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida (4a)**

El compuesto se preparó a partir de **3a** de acuerdo con el método B.

HRMS: Calc.: C₂₃H₂₂N₃O (M + H⁺) = 356,1763. Hallado: C₂₃H₂₂N₃O (M + H⁺) = 356,1754.

***N*-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-formamida (4b)**

El compuesto se preparó a partir de 3a de acuerdo con el método A.

HRMS: Calc.: $C_{22}H_{20}N_3O$ ($M + H^+$) = 342,1606. Hallado: $C_{22}H_{20}N_3O$
($M + H^+$) = 342,1595.

***N*-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-
acetamida (4c)**

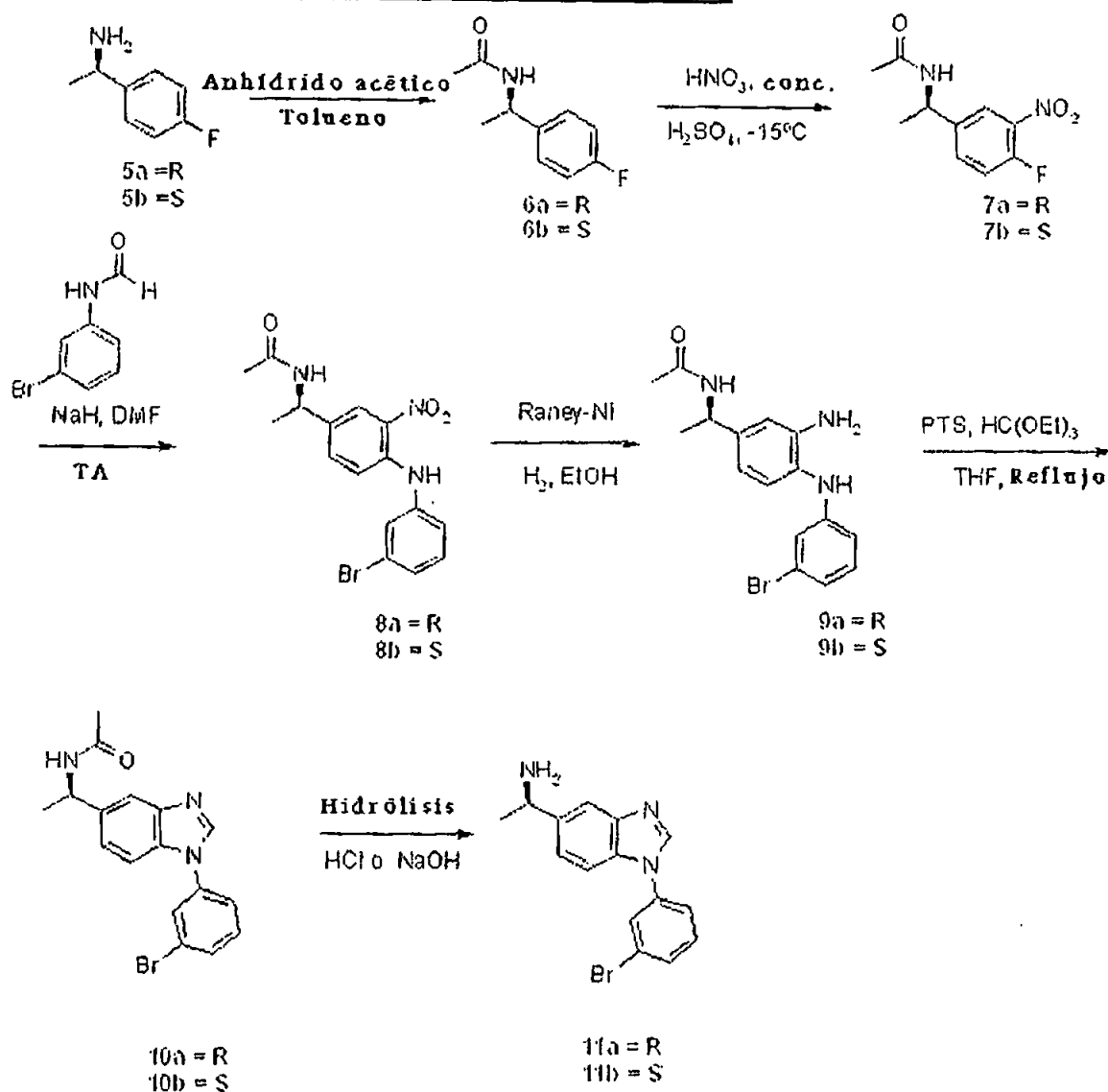
El compuesto se preparó a partir de 3f de acuerdo con el método B.

HRMS: Calc.: $C_{24}H_{23}N_3O_2F$ ($M + H^+$) = 404,1774. Hallado: $C_{24}H_{23}N_3O_2F$
($M + H^+$) = 404,1782.

***N*-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-
formamida (4d)**

El compuesto se preparó a partir de 3f de acuerdo con el método A.

HRMS: Calc.: $C_{23}H_{21}N_3O_2F$ ($M + H^+$) = 390,1618. Hallado: $C_{23}H_{21}N_3O_2F$
($M + H^+$) = 390,1601.

Ejemplo 3**Síntesis de análogos ópticamente activos.****Síntesis de (R)-N-acetil-1-(4-fluorfenil)-etilamina (6a).**

A una solución agitada de (R)-1-(4-fluorfenil)-etilamina **5a** (24,6 g; 176 mmol) en tolueno (100 ml), se agregó por goteo anhídrido acético (19,84 g; 194 mmol), mientras se mantenía la temperatura inferior a 40°C usando un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA (temperatura ambiente). Se formó un precipitado de color blanco; se agregaron 300 ml de éter

de petróleo, y la temperatura se ajustó a 5°C. El precipitado se aisló mediante la filtración y se secó al aire. Rendimiento: 30 g; 94%. RMN y LCMS mostraron un material puro.

Síntesis de (R)-N-acetil-1-(4-fluor-3-nitrofenil)-etilamina (7a).

Se disolvió (S)-N-acetil-1-(4-fluorfenil)-etilamina **6a** (29,5; 162 mmol) en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado, para proporcionar una solución de color anaranjado. Esta solución luego se enfrió hasta -15°C, y se le agregó lentamente ácido nítrico (7,5 ml; 179 mmol) disuelto en 30 ml de H₂SO₄ conc., y manteniendo la temperatura inferior a 15°C. Después de 1 hora, la reacción finalizó según lo observado en TLC, y la mezcla de reacción se vertió en hielo. Se formó un precipitado desprolijo, y se agregó una pequeña cantidad de NH₄OH, con la intención de alcalinizar la mezcla de reacción; repentinamente, se formó un precipitado agradable, que luego se recogió y se lavó por completo con agua. El precipitado se disolvió en EtOAc, se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío, a fin de obtener 30,5 g; 83% de rendimiento, de **7a**. El compuesto fue lo suficientemente puro según RMN y LCMS, para la siguiente etapa.

Síntesis de N-((R)-1-[4-(3-bromo-fenilamino)-3-nitro-fenil]-etil)-acetamida (8a).

Se disolvió N-formil-3-bromoanilina (29 g; 145 mmol) en 200 ml de DMF seca, y se agregó NaH (6,36 g; 159 mmol) en porciones. Cuando terminó la emanación de gas, se agregó por goteo (R)-N-acetil-1-(4-fluor-3-nitrofenil)-etilamina **7a** (30 g; 132 mmol), disuelta en 100 ml de DMF. Después de agitar durante 48 horas, la reacción finalizó, se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc (1 l). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color anaranjado (57 g), que, de acuerdo con LCMS, mostró 49% de producto y 43% de producto N-formilado junto

con pequeñas impurezas. El producto bruto se consideró lo suficientemente puro para proceder a la siguiente etapa.

Síntesis de *N*-{(R)-1-[3-amino-4-(3-bromo-fenilamino)-fenil]-etil}-acetamida (9a).

Se disolvió *N*-{(R)-1-[4-(3-bromo-fenilamino)-3-nitro-fenil]-etil}-acetamida 8a (57 g) en 400 ml de EtOH, y se hidrogenó usando Raney-Ni (200 mg) en una atmósfera de hidrógeno. Después de que finalizó el consumo de hidrógeno, la reacción se trabajó mediante la filtración del catalizador usando Celite. Se eliminó el solvente al vacío, y el rendimiento se consideró cuantitativo.

Síntesis de *N*-{(R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-acetamida (10a).

Se disolvió *N*-{(R)-1-[3-amino-4-(3-bromo-fenilamino)-fenil]-etil}-acetamida 9a (~50 g) en 200 ml de THF seco, y se agregaron trietilortoformiato anhidro (51 g; 345 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0,2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se trabajó mediante la evaporación del THF, y luego, la redisolución en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄ac., y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, para proporcionar el producto bruto. Este producto luego se sometió a la cromatografía de columna usando DCM:MeOH:NH₄ac. (97:3:0,1) como eluyente, a fin de obtener 29,4 g de producto puro.

Síntesis de (R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina (11a).

Se disolvió y suspendió *N*-{(R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-acetamida 10a (10 g, 26 mmol) en 150 ml de HCl, 6 M, y se calentó hasta 80°C durante 4 a 5 días, o hasta que TLC mostró no más material inicial. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en 800 ml de NaOH, 2 M, helado. El producto se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se

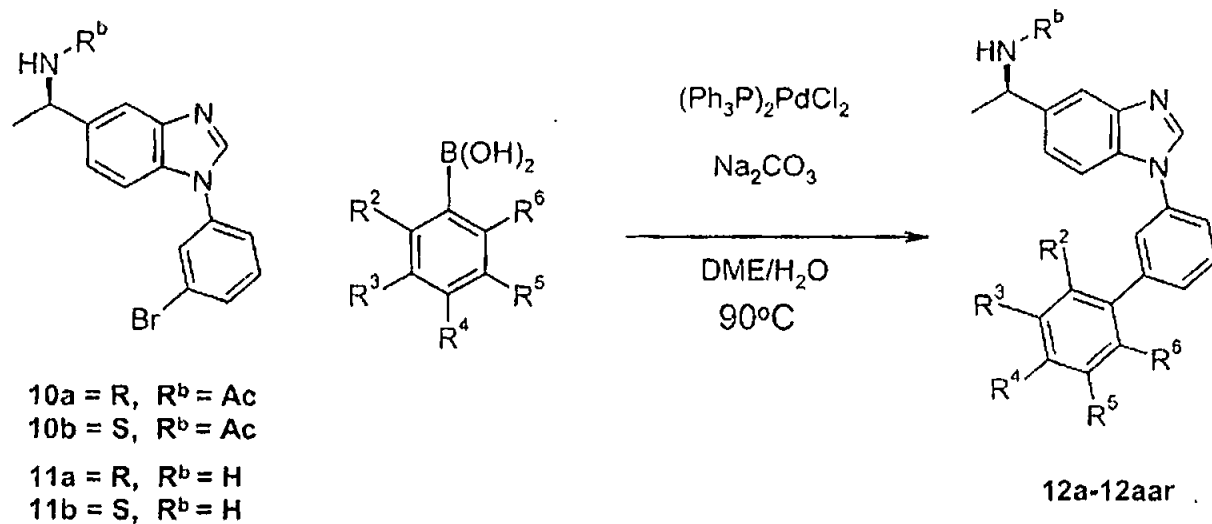
evaporó, a fin de obtener un aceite amarronado (8,8 g). Este aceite luego se sometió a la cromatografía de columna usando DCM:MeOH:NH₄ ac. (95:5:0,1) como eluyente, para lograr 7,3 g de producto puro.

Los correspondientes enantiómeros S, **6b-11b**, se obtuvieron usando las mismas condiciones experimentales para cada etapa individual, como se menciona anteriormente.

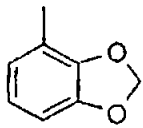
Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki.

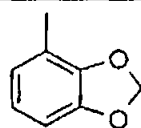
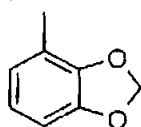
A una solución de compuesto **10a**, **10b**, **11a** o **11b** (1 eq.) y ácido arilbórico o el correspondiente éster de ácido arilbórico (1,1 eq.) en mezcla de solventes 1,2-dimetoxietano y agua (3:1), se agregó Na₂CO₃ (5 eq.). Se agregó el catalizador (Ph₃P)₂PdCl₂ (5% en moles), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6-8 horas (la reacción se controló por TLC). Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, usando acetato de etilo en hexanos como fase móvil, a fin de suministrar compuestos biarilo **12a-12aar**. Si el producto fue un aceite, se redisolvió en una cantidad mínima de THF y se precipitó como una sal de clorhidrato, usando HCl, 3 M, en TBME.

94

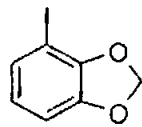


Los siguientes compuestos se prepararon, o pueden prepararse, empleando el protocolo mencionado anteriormente para el acoplamiento de Suzuki.

Nro.	Material inicial	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12a	10a	R	Ac	H	H	H	H	H
12b	10a	R	Ac	OMe	H	H	H	H
12c	10a	R	Ac	OMe	H	H	Cl	H
12d	10a	R	Ac	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12e	10a	R	Ac	CN	H	H	H	H
12f	10a	R	Ac	Ac	H	H	H	H
12g	10b	S	Ac	OMe	H	H	H	H
12h	10b	S	Ac	CN	H	H	H	H
12i	10b	S	Ac	H	H	H	H	H
12j	10b	S	Ac	OMe	H	H	Cl	H
12k	10b	S	Ac	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12l	10b	S	Ac	Ac	H	H	H	H
12m1	10a	R	Ac					

Nro.	Material inicial	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12m2	10b	S	Ac					
12n	11a	R	H	H	H	H	H	H
12o	11a	R	H	OMe	H	H	H	H
12p	11a	R	H	OMe	H	H	Cl	H
12q	11a	R	H	NHSO ₂ Me	H	H	H	H
12r	11a	R	H	CN	H	H	H	H
12s	11a	R	H	OMe	H	H	H	OMe
12t	11a	R	H	OMe	F	H	H	H
12u	11a	R	H	OMe	OMe	H	H	H
12v	11a	R	H	OMe	H	H	H	F
12x	11a	R	H	OMe	Cl	H	H	H
12y	11a	R	H	OMe	H	OMe	H	H
12z	11a	R	H					
12aa	11a	R	H	OMe	H	H	F	F
12ab	11a	R	H	OMe	H	F	H	H
12ac	11a	R	H	Cl	H	H	CN	H
12ad	11a	R	H	OH	Cl	H	H	H
12ae	11a	R	H	F	Cl	H	H	F
12af	11a	R	H	CH ₂ - Morfolina	H	H	H	H
12ag	11a	R	H	OMe	F	H	F	H
12ah	11a	R	H	OMe	H	H	F	H
12ai	11a	R	H	OMe	H	H	H	Cl
12aj	11a	R	H	Cl	Me	H	H	F
12ak	11a	R	H	Cl	H	H	H	Cl
12al	11a	R	H	Piperazina	H	H	H	H
12am	11a	R	H	F	H	H	H	F
12an	11a	R	H	Cl	H	H	Me	F
12ao	11a	R	H	C(=O)NH ₂	H	H	H	H
12ap	11a	R	H	Ac	H	H	H	H

46

Nro.	Material inicial	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12aq	11a	R	H	OCF ₃	H	H	H	H
12ar	11b	S	H	H	H	H	H	H
12as	11b	S	H	OMe	H	H	H	H
12at	11b	S	H	C(=O)NH ₂	H	H	H	H
12au	11b	S	H	CN	H	H	H	H
12av	11b	S	H	Ac	H	H	H	H
12ax	11b	S	H	OCF ₃	H	H	H	H
12ay	11b	S	H					
12az	11b	S	H	OMe	H	H	F	F
12aaa	11b	S	H	OMe	H	F	H	H
12aab	11b	S	H	Cl	H	H	CN	H
12aac	11b	S	H	OH	Cl	H	H	H
12aad	11b	S	H	F	Cl	H	H	F
12aae	11b	S	H	CH ₂ - Morfolina	H	H	H	H
12aaf	11b	S	H	OMe	F	H	F	H
12aag	11b	S	H	OMe	H	H	H	OMe
12aah	11b	S	H	OMe	F	H	H	H
12aal	11b	S	H	OMe	H	H	H	F
12aaj	11b	S	H	OMe	H	H	H	Cl
12aak	11b	S	H	Cl	Me	H	H	F
12aal	11b	S	H	OMe	H	OMe	H	H
12aam	11b	S	H	OMe	OMe	H	H	H
12aan	11b	S	H	Cl	H	H	H	Cl
12aao	11b	S	H	piperazina	H	H	H	H
12aap	11b	S	H	F	H	H	H	F
12aaq	11b	S	H	Cl	H	H	Me	F
12aar	11b	S	H	OMe	H	H	F	H
12aas	11a	R	H	CN	H	CF ₃	H	H
12aat	11b	S	H	CN	H	CF ₃	H	H
12aau	11a	R	H	CN	F	H	H	H
12aav	11b	S	H	CN	F	H	H	H

97

Nro.	Material inicial	R/S	R ^b	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12aaw	10a	R	Ac	CN	H	F	H	H
12aax	10b	S	Ac	CN	H	F	H	H
12aay	11a	R	H	CN	H	F	H	H
12aaz	11b	S	H	CN	H	F	H	H

Clorhidrato de N-[(R)-1-(1-bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida (12a).

LC-ESI-HRMS de [M + H]⁺ muestra 356,1763 Da. Calc.: 356,176287 Da, dev. 0 ppm.

N-[(R)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12b).

LC-ESI-HRMS de [M + H]⁺ muestra 386,1875 Da, Calc.: 386,186852 Da, dev. 1,7 ppm.

N-[(R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-blfenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12c)

LC-ESI-HRMS de [M + H]⁺ muestra 420,1474 Da, Calc.: 420,14788 Da, dev. -1,1 ppm.

N-[(R)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1H-benzolimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12d)

LC-ESI-HRMS de [M + H]⁺ muestra 449,1656 Da, Calc.: 449,164737 Da, dev. 1,9 ppm.

N-[(R)-1-[1-(2'-Ciano-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12e).

LC-ESI-HRMS de [M + H]⁺ muestra 449,1656 Da, Calc.: 449,164737 Da, dev. 1,9 ppm.

N-[(R)-1-[1-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12f).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 398,1874 Da, Calc.: 398,186852 Da, dev. 1,4 ppm.

N-((S)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12g).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 386,186 Da, Calc.: 386,186852 Da, dev. -2,2 ppm.

Clorhidrato de N-((S)-1-[1-(2'-ciano-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12h).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 381,1714 Da, Calc.: 381,171536 Da, dev. -0,4 ppm.

N-((S)-1-(1-Bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-etil)-acetamida (12i).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 356,1774 Da, Calc.: 356,176287 Da, dev. 3,1 ppm.

Clorhidrato de N-((S)-1-[1-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12j).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 420,147 Da, Calc.: 420,14788 Da, dev. -2,1 ppm.

Clorhidrato de N-((S)-1-[1-(2'-metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12k).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 449,1649 Da, Calc.: 449,164737 Da, dev. 0,4 ppm.

Clorhidrato de N-((S)-1-[1-(2'-acetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12l).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 398,1864 Da, Calc.: 398,186852 Da, dev. -1,1 ppm.

N-((R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12m1).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 400,1658 Da, Calc.: 400,166117 Da, dev. -0,8 ppm.

N- $\{[(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida (12m2).$

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 400,167 Da, Calc.: 400,166117 Da, dev. 2,2 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-(1-bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-etilamina (12n).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 314,1673 Da, Calc.: 314,165722 Da, dev. 5 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12o).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 344,1748 Da, Calc.: 344,176287 Da, dev. -4,3 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12p).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 378,1383 Da, Calc.: 378,137315 Da, dev. 2,6 ppm.

N- $\{3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il\}$ -metanosulfonamida (12q).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 407,1563 Da, Calc.: 407,154172 Da, dev. 5,2 ppm.

3'- $[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo (12r).$

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 339,1604 Da, Calc.: 339,160971 Da, dev. -1,7 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(2',6'-dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12s).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 374,1863 Da, Calc.: 374,186852 Da, dev. -1,5 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(3'-fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12t).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 362,1684 Da, Calc.: 362,166865 Da, dev. 4,2 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(2',3'-dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12u).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 374,1873 Da, Calc.: 374,186852 Da, dev. 1,2 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(6'-fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12v).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 362,1686 Da, Calc.: 362,166865 Da, dev. 4,8 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(3'-cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12x).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 378,1385 Da, Calc.: 378,137315 Da, dev. 3,1 ppm.

Clorhidrato de (R)-1-[1-(2',4'-dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12y).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 374,1874 Da, Calc.: 374,186852 Da, dev. 1,5 ppm.

(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12z).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 358,1557 Da, Calc.: 358,155552 Da, dev. 0,4 ppm.

(R)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aa).

(R)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ab).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 362,1675 Da, Calc.: 362,166865 Da, dev. 1,8 ppm.

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo (12ac).

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol (12ad).

(R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ae).

(R)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12af).

(R)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ag).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 380,1578 Da, Calc.: 380,157443 Da, dev. 0,9 ppm.

(R)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ah).

(R)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ai).

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aj).

(R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ak).

(R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12al).

El compuesto se sintetizó por medio del intermediario N-Boc-piperazina, que luego se desprotegió.

(R)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12am).

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12an).

Amida de ácido 3'-[5-((R)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico (12ao).

1-(3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il)-etanona (12ap).

(R)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aq).

Clorhidrato de (S)-1-(1-bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-etilamina (12ar).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 314,1657 Da, Calc.: 314,165722 Da, dev. -0,1 ppm.

Clorhidrato de (S)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12as).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 344,1778 Da, Calc.: 344,176287 Da, dev. 4,4 ppm.

Amida de ácido 3'-[5-((S)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico (12at).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 357,1723 Da, Calc.: 357,171536 Da, dev. 2,1 ppm.

Clorhidrato de 3'-[5-((S)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo (12au).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 339,1598 Da, Calc.: 339,160971 Da, dev. -3,5 ppm.

Clorhidrato de 1-{3'-[5-((S)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-etanona (12av).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 356,1768 Da, Calc.: 356,176287 Da, dev. 1,4 ppm.

(S)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ax).

LC-ESI-HRMS de $[M + H]^+$ muestra 398,1495 Da, Calc.: 398,148021 Da, dev. 3,7 ppm.

Clorhidrato de (S)-1-[1-(3-benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12ay).

(S)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12az).

(S)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aaa).

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo (12aab).

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol (12aac).

(S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aad).

(S)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aae).

(S)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aaf).

(S)-1-[1-(2',6'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aag).

(S)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aah).

(S)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aai).

(S)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aaj).

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aak).

(S)-1-[1-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aal).

(S)-1-[1-(2',3'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aam).

(S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aan).

(S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aao).

El compuesto se sintetizó por medio del intermediario N-Boc-piperazina, que luego se desprotegió.

(S)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aap).

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aaq).

(S)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina (12aar).

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo (12aas).

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo (12aat).

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo (12aau).

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo (12aav).

N-((R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12aaw).

N-((S)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida (12aax).

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo (12aay).

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo (12aaz).

MÉTODOS DE ENSAYO

Método de ensayo 1.

Inhibición *in vitro* de la unión de ^3H -flunitrazepam (^3H -FNM).

El sitio de reconocimiento de GABA y la unidad moduladora de benzodiazepina pueden marcarse de manera selectiva con ^3H -flunitrazepam.

Preparación de tejido.

Las preparaciones se efectuaron a 0-4°C, a menos que se indique lo contrario. Se homogenizó la corteza cerebral de ratas Wistar machos (150-200 g) durante 5-10 segundos en 20 ml de Tris-HCl (30 mM, pH 7,4), usando un homogenizador Ultra-Turrax. La suspensión se centrifugó a 27.000 x g un período de 15 minutos, y la miniesfera se lavó tres veces con regulador (centrifugado a 27.000 x g durante 10 minutos). La miniesfera lavada se homogenizó en 20 ml de

regulador y se incubó en un baño de agua (37°C) un lapso de 30 minutos, a fin de eliminar GABA endógeno; a continuación, se centrifugó un período de 10 minutos a 27.000 x g. Luego, la miniesfera se homogenizó en regulador y se centrifugó un lapso de 10 minutos a 27.000 x g. La miniesfera final se resuspendió en 30 ml de regulador, y la preparación se congeló y se almacenó a -20°C.

Ensayo.

La preparación de membrana se descongeló y se centrifugó a 2°C durante 10 minutos a 27.000 x g. Se lavó la miniesfera dos veces con 20 ml de Tris, 50 mM-citrato, pH 7,1, usando un homogenizador Ultra-Turrax, y se centrifugó un período de 10 minutos a 27.000 x g. La miniesfera final se resuspendió en Tris, 50 mM-citrato, pH 7,1 (500 ml de regulador por g de tejido original), y luego se usó para los ensayos de unión. Se agregaron alícuotas de 0,5 ml de tejido a 25 µl de solución de ensayo y 25 µl de ³H-FNM (1 nM, concentración final); la combinación se mezcló y se incubó durante 40 minutos a 2°C. Se determinó la unión no específica usando Clonazepam (1 µM, concentración final). Después de la incubación, se agregaron a las muestras 5 ml de regulador helado; las muestras se vertieron directamente en filtros de fibra de vidrio Whatman GF/C, bajo succión, y se lavaron de inmediato con 5 ml de regulador helado. Se determinó la cantidad de radiactividad en los filtros por medio de la cuenta de centelleo líquido convencional. La unión específica es la unión total menos la unión no específica.

Resultados.

Debe obtenerse una inhibición de la unión específica del 25-75%, antes de calcular un valor de IC₅₀.

El valor de ensayo será proporcionado como IC₅₀ (la concentración (µM) de la sustancia de ensayo que inhibe la unión específica de ³H-FNM un 50%).

$$IC_{50} = (\text{concentración de sustancia de ensayo aplicada, } \mu M) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

donde:

C_o es la unión específica en ensayos de control; y

C_x es la unión específica en el ensayo de evaluación.

(Los cálculos dan por sentado la cinética de masa-acción normal).

Los resultados del ensayo de estos experimentos con una cantidad de compuestos de la invención se exponen a continuación en la Tabla 1.

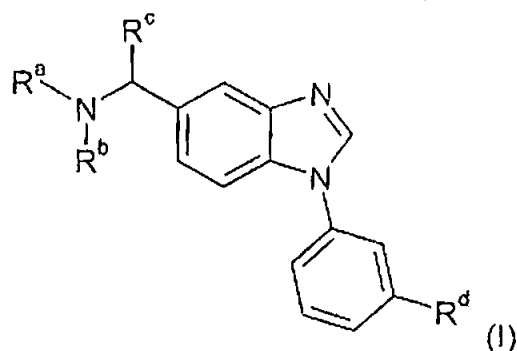
Tabla 1.

Compuesto de ensayo	Unión <i>In vitro</i> IC ₅₀ (μM)
Compuesto 3a	0,073
Compuesto 12o	0,0067
Compuesto 12b	0,060
Compuesto 12g	0,0026
Compuesto 12r	0,0037

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de la Fórmula general (I):



o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico;

donde:

R^a , R^b y R^c , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxialquilo, formilo, alquilcarbonilo o alcóxialquilcarbonilo;

R^d representa un grupo arilo;

donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en:

halo, hidroxilo, $R'R''N-$, $R'R''N$ -alquilo, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)-$, $R'R''N-(C=O)-$, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilaquilo, metilendioxo, etilendioxo, alquenilo, alquinilo y $-(CR'R'')_n-R^e$;

donde R' y R'' son, de manera independiente entre sí, hidrógeno o alquilo;

n es 0 ó 1; y

R^e representa un anillo heterocíclico;

donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con: halo, trifluormetilo, trifluormetoxi, ciano, nitro, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

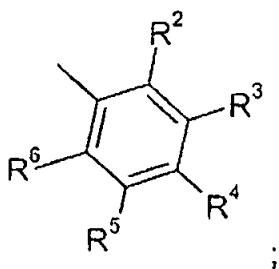
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^a representa hidrógeno o alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, donde R^b representa hidrógeno, alquilo, formilo o alquilcarbonilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^c representa hidrógeno o alquilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^d representa fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^d representa:



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , de manera independiente entre sí, representan hidrógeno, halo, $R'-SO_2-N(R'')$ -, $R'-(C=O)-$, $R'R''N-(C=O)-$, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo o alcoxi o $-(CR'R'')-R^e$.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^d representa fenilo sustituido con metilendioxi.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etilamina;

1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-(1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

1-[1-(4'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

1-[1-(2'-Fluor-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etilamina;
N-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;
N-[1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-formamida;
N-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-
acetamida;
N-{1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil}-
formamida;
N-[(*R*)-1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-
acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-
acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Ciano-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Ciano-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*S*)-1-(1-Bifenil-3-il-1*H*-benzoimidazol-5-il)-etil]-acetamida;
N-[(*S*)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-
acetamida;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-
acetamida;
N-[(*S*)-1-[1-(2'-Acetil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;
N-[(*R*)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-etil]-
acetamida;

N-[(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil]-acetamida;

(R)-1-(1-Bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

N-[3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il]-

metanosulfonamida;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

(R)-1-[1-(2',6'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',3'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol;

(R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-

etilamina;

(R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

Amida de ácido 3'-[5-((R)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico;

1-{3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-etanona;

(R)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-Bifenil-3-il-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

Amida de ácido 3'-[5-((S)-1-amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carboxílico;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-carbonitrilo;

1-{3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-2-il}-etanona;

(S)-1-[1-(2'-Trifluormetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-6-cloro-bifenil-3-carbonitrilo;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-cloro-bifenil-2-ol;

(S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',6'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-3'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',4'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',3'-Dimetoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Piperazin-1-il-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metil-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

(S)-1-[1-(5'-Fluor-2'-metoxi-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etilamina;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-trifluormetil-bifenil-2-carbonitrilo;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-3-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;

N-((R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida;

N-((S)-1-[1-(2'-Ciano-4'-fluor-bifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil)-acetamida;

3'-[5-((R)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;

3'-[5-((S)-1-Amino-etil)-benzoimidazol-1-il]-4-fluor-bifenil-2-carbonitrilo;

o uno de sus N-óxidos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un N-óxido de dicho compuesto, o cualquiera de sus isómeros o cualquier

mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, junto con por lo menos un portador, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

10. Uso del compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un N-óxido de dicho compuesto, o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto, para la elaboración de un medicamento.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un mamífero, incluso un ser humano, donde la enfermedad, el trastorno o la afección es sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad, el trastorno o la afección consiste en: trastornos de ansiedad; trastorno de pánico con agorafobia o sin agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico; fobias a animales y otras fobias; fobias sociales; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada o inducida por sustancias; trastornos de estrés; trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo; trastornos del sueño; trastornos de la memoria; neurosis; trastornos convulsivos; epilepsia; convulsiones; convulsiones de cualquier tipo: convulsiones febriles en niños; migraña; trastornos del ánimo; trastornos depresivos o bipolares; depresión; trastorno depresivo mayor recurrente o de un solo episodio; trastorno distímico; trastorno bipolar; trastornos maníacos bipolar I y bipolar II; trastorno ciclotímico; trastornos psicóticos, entre ellos, esquizofrenia; neurodegeneración como consecuencia de isquemia cerebral; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; dolor; nocirrecepción; dolor neuropático; emesis; emesis aguda, demorada y anticipatoria, en particular, emesis inducida

por la quimioterapia o la radiación; mareos; náuseas posoperatorias; vómitos; trastornos de la alimentación; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; síndrome premenstrual; neuralgia; neuralgia del trigémino; espasticidad; espasmo muscular, por ejemplo, en pacientes parapléjicos; efectos del abuso o la dependencia de sustancias; abstinencia de alcohol; trastornos cognitivos; enfermedad de Alzheimer; isquemia cerebral; accidente cerebrovascular; traumatismo de cráneo; acúfenos; o trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en individuos que sufren de los efectos del desajuste horario (*jet lag*) o trabajo por turnos.

13. Un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un organismo animal vivo, incluso un ser humano, donde el trastorno, la enfermedad o la afección es sensible a la modulación del complejo de receptores GABA_A en el sistema nervioso central, donde el método comprende la etapa de la administración a dicho organismo animal vivo que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un N-óxido de dicho compuesto, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

RESUMEN

Esta invención se relaciona con nuevos derivados de bencimidazol, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos de tratamiento con dichos compuestos y composiciones.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso central que son sensibles a la modulación del complejo de receptores GABA_A, y en particular, a fin de combatir la ansiedad y afecciones relacionadas.

PATENT COOPERATION TREATY

15.10.03

117

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:	
NEUROSEARCH AS Patent Department 93 Pederstrupvej DK-2750 Ballerup DANEMARK	07 JAN. 2008

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 03.01.2008

Applicant's or agent's file reference
339-204-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/069237

International filing date (day/month/year)
04.12.2006

Priority date (day/month/year)
05.12.2005

Applicant
NEUROSEARCH AS

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Rossi, Cinzia
Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 339-204-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/418
International application No. PCT/EP2006/069237	International filing date (day/month/year) 04.12.2006	Priority date (day/month/year) 05.12.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D235/06			
Applicant NEUROSEARCH AS			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of _____ (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-09-17		Date of completion of this report 03.01.2008	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer VOYIAZOGLU, D Telephone No. +31 70 340-3355 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

119
International application No.
PCT/EP2006/069237

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-36 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/069237

120

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 10-13 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no-meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

121
International application No.
PCT/EP2006/069237

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/069237

R Item III.

For the assessment of the present claims 10-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 10-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1: US-A1-5 360 809 (AXELSSON OSKAR [SE] ET AL) 1 November 1994 (1994-11-01)

2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses CNS active benzimidazole compounds having a biphenyl attached to the nitrogen and a hydroxy (or methoxy)methylene substituent at position 5 (see examples 61a and 73a).

From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that the substituent at position 5 is a ((mono or di)substituted)aminomethylene.

2.1 The subject-matter of claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT)

The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
to prepare compounds useful in the treatment of CNS diseases with no side effects.

2.2 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is also considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: substituting oxygen by nitrogen at the carbon which is attached to position 5 of the ring is an obvious substitution for the skilled person, especially since it is mentioned in claim 1 of D1 that R6 can be not only alkanol or alkylether, but also

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/069237

amino. Having seen those values for R6 the skilled person would experiment with R6 substituents such as those mentioned in the present application (see claims 1,9, abstract and examples 61a and 73a of Table 1 in D1)

However, the applicant provided comparative tests showing that the compounds of the present application exhibit unexpected properties, more particularly unexpected microsomal stability when compared to the compounds of the closest prior art (D1) and more particularly to examples 61a and 73a of D1. Therefore, there is a surprising effect and inventive step is acknowledged. The subject matter of claim 1 is inventive (Article 33(3) PCT).

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 9,10,13, which therefore are also considered as inventive.

Dependent claims 2-8, 11-12 are also inventive (Article 33(3) PCT).

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-13 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la AGENCIA INTERNACIONAL

Para:

NEUROSEARCH A/S
Departamento de Patentes
93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup
DINAMARCA

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(CAPITULO II
DEL TRATADO DE
COOPERACION PARA PATENTES)

(Regla PCT 71.1)

Fecha de Envío (dia/mes/año)
03.01.2008

Expediente de Referencia del Solicitante o Agente
339-204-WO

Notificación Importante

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/069237

Fecha de Solicitud Internacional
(dia/mes/año)
04.12.2006

Fecha Prioridad (dia/mes/año)
05.12.2006

Solicitante
NEUROSEARCH A/S

1. El solicitante queda notificado por el presente que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional se transmite aquí con el informe preliminar internacional sobre la patentabilidad y sus anexos, si hay, establecidos en la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, si hay, está siendo transmitida a la Agencia Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando sea requerido por cualquiera de las Oficinas Elegidas, la Agencia Internacional preparará una traducción al Inglés del informe (pero no de los anexos) y transmitirá dicha traducción a esas Oficinas.
4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar a fase nacional ante cada oficina elegida realizando ciertos actos (presentar traducciones y pagando tarifas nacionales) dentro de 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas oficinas) (Artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Agencia Internacional con el Formato PCT/IB/301).

Donde se requiera enviar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo al informe preliminar internacional sobre la patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y enviar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida que le concierna.

Para más detalles sobre tiempos limite aplicables y requerimientos de las Oficinas elegidas, ver Volumen II de la *Guía del Solicitante PCT*.

La atención del solicitante se dirige al Artículo 33(5), el cual proporciona que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial como se describe en el Artículo 33(2) a (4) solo tienen como objeto el examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para decidir si, en ese Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden relacionarse, por ejemplo, a exenciones de patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad examinadora:

Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Holanda
Tel. +31 70 340 – 2040 Tlx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado

Rossi, Cinzia

Teléfono No. +31 70 340-3322

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 339-204-WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase Formulario PCT/IPEA/416	
No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/069237	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 04.12.2006	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 05.12.2006
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC INV. C07D235/06		
Solicitante NEUROSEARCH A/S		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, incluyendo esta portada

3. Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden:

a. ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 30 hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

☒	Casilla No. I	Base del Informe
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
☐	Casilla No. IV	Uniformidad deficiente de la invención
☒	Casilla No. V	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados
☐	Casilla No. VII	Ciertas deficiencias del registro internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 2007-09-17	Fecha de la preparación de este informe 03.01.2008
Nombre y dirección postal de la autoridad examinadora: Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Holanda Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	Funcionario Autorizado VOYAZOGLU, D Teléfono No. +31 70 340-3355

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

 Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/069237

Casilla No. I Bases para este informe.

1. Respecto al idioma, la base para el examen preliminar fue:

- ☒ Solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada originalmente
- ☐ Traducción de la solicitud internacional, traducida del idioma original al Inglés para los objetos siguientes
- ☐ con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
- ☐ con el objeto de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
- ☐ con el objeto del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:

(Las hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe);

Descripción, Páginas

1-36 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-13 como se presentaron originalmente

- ☐ Un listado de una secuencia y/o cualquier tabla relacionada – Ver Casilla Suplementaria relacionada con el Listado de la Secuencia.

 3. ☐ Las correcciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia *(especifique)*:

 4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe, y enumeradas debajo no se hubieran hecho, ya que se consideran como que van más allá de la divulgación, según se indica en la casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de la secuencia
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia *(especifique)*:

 5. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/069237
Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial.	
1. La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (no ser obvia), o ser aplicable industrialmente no ha sido examinada respecto a:	
☐ la totalidad de la solicitud internacional,	
☒ las reivindicaciones No. <u>10 y 13 con respecto a aplicabilidad industrial</u>	
porque:	
☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones No. _____ se relaciona con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):	
<u>Ver hoja suplementaria</u>	
 ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (<i>indicar elementos particulares debajo</i>) o dichas reivindicaciones No. son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (especificar):	
 ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión significativa.	
☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones No.	
☐ no se pudo formar una opinión significativa sin el listado de secuencias; el solicitante, dentro del término prescrito, no:	
☐ presentó una secuencia de nucleótidos y/o amino ácidos que cumple con el estándar proporcionado por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma	
☐ presentó un listado de secuencias en forma electrónica que cumpla con el estándar proporcionado por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma	
☐ pagó la tasa de presentación requerida para la presentación de un listado de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.	
☐ no se pudo formar una opinión significativa sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante, dentro del término prescrito, no presentó dichas tablas en forma electrónica que cumpla con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma	
☐ las tablas relacionadas con el listado de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, si se presentan solo en forma legible por computador, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.	
☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.	

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No de Solicitud Internacional
PCT/IB2004/001882

Casilla No. V **Declaración concluyente** de acuerdo a el Artículo 32(2) con relación a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	Si:	Reivindicaciones	1-13
	Reivindicaciones	No:	Reivindicaciones	1-13
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	Si:	Reivindicaciones	1-13
	Reivindicaciones	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	Si:	Reivindicaciones	1-9
	Reivindicaciones	No:	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

Ver Casilla Suplementaria

En cuanto al Ítem III.

Para la evaluación de las reivindicaciones 10-13 en cuanto a si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce la aplicabilidad industrial en la materia de reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero por ejemplo, puede permitir reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en tratamientos médicos y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 10-13 están relacionadas con materia considerada por esta autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

En cuanto al Ítem V.

1. Se hace referencia al siguiente documento:

D1: US-A1-5 360 809 (AXELSSON OSKAR [SE] ET AL) Noviembre 1, 1994.

2. Documento D1, el cual se considera como el estado de la técnica más relevante, revela compuestos de benzimidazol CNS activos con un bifenilo unido al nitrógeno y un sustituyente hidroxí (o metoxi)metileno en la posición 5 (ver ejemplos 61A y 73A).

De esto, la materia de la reivindicación 1 difiere en que el sustituyente en la posición 5 es un aminoetileno mono o disustituido.

2.1 La materia de la reivindicación 1 es, por lo tanto, novedosa (Artículo 33(2) PCT)

El problema a resolverse por la presente invención se puede considerar el de preparar compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades CNS sin efectos secundarios.

2.2 La solución a este problema propuesto en la reivindicación 1 de la presente solicitud también se considera involucra nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones: sustituir oxígeno por nitrógeno en el carbono unido a la posición 5 del anillo es una sustitución obvia para el técnico con habilidad en la materia, especialmente porque se menciona en la reivindicación 1 de D1 que R6 puede no solo ser alcohol o alquíter, pero también amino. Al ver estos valores para R6, el técnico con habilidad experimentaría con sustituyentes R6 tales como los que se mencionan en la presente solicitud (ver reivindicaciones 1, 9, resumen y ejemplos 61a y 73a de la Tabla 1 en D1).

No obstante, el solicitante proporcionó pruebas comparativas demostrando que los compuestos de la presente solicitud exhiben propiedades inesperadas, mas particularmente

estabilidad microsomal inesperada cuando se compara con los compuestos del estado de la técnica más cercano (D1) y más particularmente a los ejemplos 61a y 73a en D1. Por lo tanto, hay un efecto sorprendente y se reconoce nivel inventivo. La materia de la reivindicación 1 es inventiva (Artículo 33(3) PCT).

El mismo razonamiento aplica, mutadis mutandis, a la materia de las reivindicaciones independientes correspondientes 9, 10, 13, las cuales por lo tanto también se consideran inventivas.

Las reivindicaciones 2-8, 11-12 también son inventivas (Artículo 33(3) PCT).

La presente invención cumple con los criterios del Artículo 33(3) PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1-13 involucra nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.176 MT/FOP 20020701/0.20.4rc.2.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	339-204-WO
I	Title of invention	BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR MODULATING THE GABA-A RECEPTOR COMPLEX
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	NeuroSearch A/S
II-5	Address	93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 4460 8000
II-9	Facsimile No.	+45 4460 8080
II-11	Applicant's registration No. with the Office	1308705.1

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LARSEN, Janus, S.
III-1-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	TEUBER, Lene
III-2-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	AHRING, Philip, K.
III-3-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	NIELSEN, Elsebet, Østergaard
III-4-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-4-6	State of nationality	DK
III-4-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MIRZA, Naheed
III-5-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	DK
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	NeuroSearch A/S
IV-1-2	Address	Patent Department 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
IV-1-3	Telephone No.	+45 4460 8000
IV-1-4	Facsimile No.	+45 4460 8084
IV-1-5	e-mail	patents@neurosearch.dk
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	05 December 2005 (05.12.2005)
VI-1-2	Number	PA 2005 01719
VI-1-3	Country	DK
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	06 December 2005 (06.12.2005)
VI-2-2	Number	60/742,535
VI-2-3	Country	US

PCT REQUEST

Print Out (Original In Electronic Form)

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	12 October 2006 (12.10.2006)	
VI-3-2	Number	PA 2006 01326	
VI-3-3	Country	DK	
VI-4	Priority claim of earlier national application		
VI-4-1	Filing date	13 October 2006 (13.10.2006)	
VI-4-2	Number	60/851,291	
VI-4-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NeuroSearch A/S is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, LARSEN, Janus, S.
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, TEUBER, Lene
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, AHRING, Philip, K.
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, NIELSEN, Elsebet, Østergaard
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, MIRZA, Naheed
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	36	✓
IX-3	Claims	6	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	49	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-1-1	Name	DK, NeuroSearch A/S, M. Abildgren 844	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NeuroSearch A/S is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, LARSEN, Janus, S.
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, TEUBER, Lene
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, AHRING, Philip, K.
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, NIELSEN, Elsebet, Østergaard
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, MIRZA, Naheed



Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) NeuroSearch A/S

domiciliado(s) en

domiciled in 93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup, Denmark

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

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

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de de 200_

this day of 200_

Firma

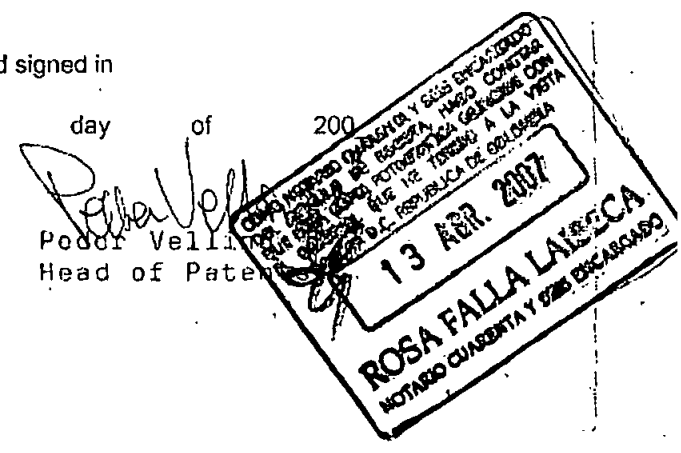
Signature

Nombre

Name

Cargo

Title



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

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



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 14th day of April of 2005 personally appeared before me

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

Head of patent department
of
Neurosearch A/S

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

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

State of Denmark
under date of 14th April 2005

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

Public Notary (Seal)

HENNING BROMAN
Notary Public
NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 14th day of April of 2005 personally appeared before me

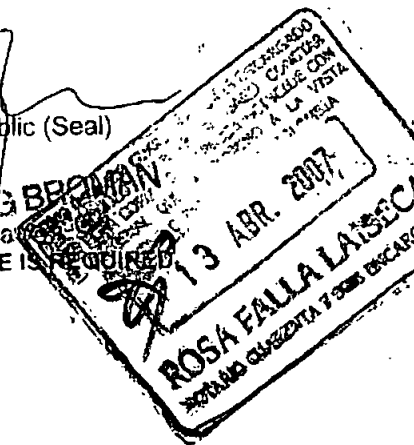
Peder Velling
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

HENNING BROMAN
Notary Public

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

The City Court of Ballerup
Blegdamsvej 6
2200 Copenhagen
Denmark





THE TRUE SIGNATURE OF
Henning Broman

IS HEREBY CERTIFIED.

COPENHAGEN, 11 APR. 2005
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.

B.A.

Henning

BIRGITTE THORELL

RECHOS MPAGAR
DEREN COLOMBIA

EL CONSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN
COPENHAGUE, DINAMARCA

Feca. 18 APR. 2005 No: 222

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

este

Ole Waage Pedersen
CONSUL AD-HONOREM

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 ABR 21 A 10:14

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

355470
Ole Waage
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO CIVIL EN Y SER ENCARGADO
DE LOS ASUNTOS DE NOTARIA, DEBO CONSTAR
A LA FE DE LA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON
LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 ABR. 2007
ROSA FALLA LA RECA
NOTARIA EN BOGOTA Y SER ENCARGADO

TRADUCCION OFICIAL NO.364/2005-

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER GENERAL OTORGADO POR NEUROSEARCH A/S. SOCIEDAD DOMICILIADA EN 93 pederstrupvej DK-2750 BALLERUP, DINAMARCA, A LOS DOCTORES JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Y/O BEATRIZ JARAMILLO Y/O CARLOS H. PALACIO EASTMAN Y/O HECTOR GOMEZ MEJIA.

FIRMADO: PEDER VELLING, DIRECTOR DE PATENTES

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

HOY 1° DE ABRIL DE 2005 PERSONALMENTE COMPARECIÓ ANTE MI PEDER VELLING, A QUIEN CONOZCO Y DE QUIEN ME CONSTA QUE FIRMO EL ANTERIOR DOCUMENTO, Y QUIEN DEBIDAMENTE JURAMENTADO DECLARO Y DIJO QUE ÉL ES EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PATENTES DE NEUROSEARCH A/S., SOCIEDAD LEGALMENTE CONSTITUIDA PARA UN PERIODO DE DURACIÓN QUE AUN NO HA TERMINADO; QUE EL DECLARANTE ESTA AUTORIZADO POR DICHA COMPAÑÍA PARA CONFERIR ESTE PODER; QUE EL SELLO ESTAMPADO POR ÉL AL PIE DE TAL PODER, EN NOMBRE Y REPRESENTACIÓN DE LA EXPRESADA COMPAÑÍA, ES EL SELLO OFICIAL DE ELLA; Y QUE EL OBJETO PARA EL CUAL SE CONFIERE ESTE INSTRUMENTO ESTA COMPRENDIDO DENTRO DEL DE LA SOCIEDAD. EL SUSCRITO NOTARIO HACE CONSTAR QUE TUVO A LA VISTA LAS PRUEBAS DE LA EXISTENCIA DE LA SOCIEDAD. DINAMARCA, FECHADO EL 1° DE ABRIL DE 2005.

Y QUE QUIEN CONFIERE EL PRESENTE PODER ES SU REPRESENTANTE.

FIRMADO: HENNING BROMAN, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 1° DE ABRIL DE 2004, COMPARECIÓ ANTE MI PEDER VELLING, A QUIEN CONOZCO Y ME CONSTA QUE ES LA PERSONA FIRMANTE DEL



141
TRADUCCION OFICIAL NO.364/2005-

DOCUMENTO QUE PRECEDE Y QUIEN DECLARA QUE OTORGA EL MISMO
PARA LOS FINES Y PROPÓSITOS QUE EN EL SE EXPRESAN.

FIRMADO: HENNING BROMAN, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

CORTE DE LA CIUDAD DE BALLERUP

BLEGDAMSVEL 6

2200 COPENHAGUEN, DINAMARCA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SE CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA DE HENNING BROMAN
COPENHAGUE, 1° DE ABRIL DE 2005

POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

FIRMADO: BIRGITTE THORELL. HAY SELLO DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA POR EL
CONSULADO AD-HONOREM DE COLOMBIA EN COPENHAGUE, DINAMARCA
BAJO EL NO. 222 DEL 18 DE ABRIL DE 2005.

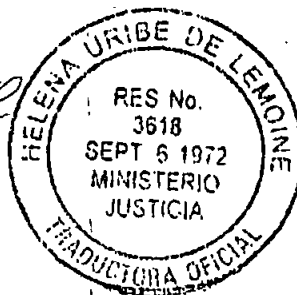
FIRMADO: OLE WAAGE PEDERSEN, CÓNsul AD-HONOREM

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DE OLE WAAGE, CÓNsul AD-
HONOREM DE COLOMBIA EN DINAMARCA, EFECTUADA POR EL MINISTERIO
DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTÁ BAJO EL NO. 355460 DEL 27
DE ABRIL DE 2005.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBÉ DE LEMOINE



2



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047104- -00000-0000

Fecha: 2008-05-09 16:25:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha

09-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

143

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
NEUROSEARCH A/S

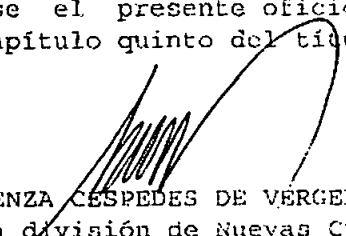
REFERENCIA	Radicación No.	8 47304
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/069237
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 9149

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

11 JUL. 2008