SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Folios: 00
Fecha: 2000-09-25 15:23:43
Usuario: 222 ESTIMADO D
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**.-Solicitud de Patente de Invención para **" DERIVADOS DE BENZAMIDAZOL E IMIDAZOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACION DE VIRUS SINCITIALES RESPIRATORIOS "**.-Clase A.61.-Expediente número 00-047.290.-

1. Me refiero a la solicitud arriba nombrada de 23 de Junio de 2000 y al auto dictado por este despacho notificado por Estado de 17 de Agosto del mismo año.

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, modifico el título de la solicitud con el objeto de dar cumplimiento a las exigencias del señor Examinador, para que quede como sigue:

"DERIVADOS DE BENZAMIDAZOL E IMIDAZOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACION DE VIRUS SINCITIALES RESPIRATORIOS"

3. En relación con la objeción del señor Examinador según la cual **"La reivindicación 1 menciona un precursor de droga, pero no se define de qué droga se trata ni de qué tipo de precursor, por lo cual esta expresión es demasiado extensa. Se recuerda que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas. Hacer las correcciones y las aclaraciones necesarias"**, atentamente me permito manifestar que se han modificado las reivindicaciones 1, 2, 8 y 9, con el fin de eliminar el término objetado "precursor de droga".

Sobre este particular y aún cuando el término "precursor de droga" objetado fue eliminado de las reivindicaciones, llamo la atención del señor Examinador al hecho de que dicho término es una expresión bien conocida para el experto en la materia, la cual hace referencia a compuestos que son rápidamente transformados in vivo para suministrar los compuestos de la invención, por ejemplo por hidrólisis en la sangre.

La protección de los precursores de droga de los compuestos de la presente solicitud es claramente significativa para el solicitante de la presente invención, toda vez que dicha acción evita que un competidor potencial se beneficie de la invención, sin infringir el derecho de patente, suministrando de manera simple un compuesto de la presente solicitud enmascarado temporalmente como un precursor de droga farmacéuticamente aceptable del mismo. Es extremadamente difícil, sino imposible, encontrar un término químico específico o pluralidad de términos para definir a aquellos precursores de droga que den origen a los compuestos de la presente invención mediante mecanismos in vivo. Así, bajo aquellas circunstancias en donde no se puede definir de manera más precisa ciertas características, sin restringir de manera indebida el alcance de la invención, debe ser completamente permisible cualquier lenguaje funcional.

Además, estas expresiones son ampliamente utilizadas en el Campo de la Propiedad Industrial, como así se puede observar en los documentos EP 0 581 538 y EP 0 456 185 (de cuya página frontal y de la reivindicación 1 me permito anexar copia), en los cuales se observa la aceptación del término "prodrug" (precursor de droga o profárrmaco) en el capítulo reivindicatorio, toda vez que dicho término es perfectamente claro para cualquier persona versada en la materia.

4. De otra parte, respecto a la objeción del señor Examinador según la cual **"El primer párrafo del folio 134 no tiene conexión con el último del folio que lo precede. Hacer la aclaración necesaria"**, llamo su atención al hecho de que el primer párrafo del folio 134 (página 129 de las reivindicaciones) si tiene conexión con el último folio (página 128) que lo precede.

En el primer párrafo del folio 134 (página 129 de las reivindicaciones) que pertenece al texto de la reivindicación 9, se establece "un precursor de droga, N-óxido, sal obtenida por adición de ácido ó base, amina cuaternaria, complejo metálico, y forma estereoquímica isomérica **de éstos**". En el folio 133 (página 128 de las reivindicaciones), el cual precede a dicho folio 134, se enumera una lista de los novedosos compuestos preferidos de la invención. Es claro entonces que el primer párrafo del folio 134 hace referencia a los derivados de dichos compuestos preferidos, esto es los precursores de droga, los N-óxido, las sales obtenidas por adición de ácido ó base, las aminas cuaternaria, los complejos metálicos, y las formas estereoquímicas isoméricas de los compuestos listados en las páginas 127 y 128 (folios 132 y 133) que hacen parte del objeto de la reivindicación 9.

Teniendo en cuenta los hechos anteriormente citados, muy comedidamente se solicita al señor Examinador aceptar la reivindicación 9 incluyendo el párrafo objetado, como fue originalmente presentado.

5. Finalmente, en relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Debe definirse mejor el proceso de la reivindicación 14 para preparación de una composición; mencionando las condiciones específicas que caracterizan a cada una de las etapas que hacen nuevo el proceso reivindicado"**, atentamente me permito manifestar que el proceso descrito en la reivindicación 14, se encuentra bien definido en términos de su etapa característica, esto es la **mezcla** de un novedoso compuesto acorde con la reivindicación 2 ó con la reivindicación 9 junto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Es decir que, el proceso de la reivindicación 14 comprende la única etapa de combinar o mezclar el novedoso compuesto de la invención con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

Es necesario resaltar que en el presente caso, un proceso para preparar una composición, como el reivindicado en la reivindicación 14, **deriva su novedad del hecho de que los compuestos activos empleados en la invención son novedosos**.

Las condiciones específicas que caracterizan las etapas del proceso son generalmente conocidas en la técnica, especialmente por una persona versada en la materia, y por ende, sería innecesario definirlas como así lo requiere el señor Examinador.

Un procedimiento químico, como el de la reivindicación 14, el cual comprende **una sola etapa, esto es, una reacción única, es suficientemente claro y por consiguiente, es perfectamente aceptado en el campo de las Patentes de invención.** Como lo considera por ejemplo el doctrinante Breuer Moreno, cuando establece que un "procedimiento químico puede producir un resultado y ser por consiguiente patentable... cuando mediante una o más reacciones practicadas **en forma conocida, se tratan productos que nunca habían sido empleados para obtener el resultado perseguido,** con el hallazgo de que los productos que nunca habían sido empleados son capaces de proporcionar el nuevo resultado " (P.C. Breuer Moreno, " Tratado de Patentes de Invención", volumen 1, Abeledo-Perrot, Buenos Aires, 1957, pags. 160 y 161. Copia adjunta).

En el presente caso, en el proceso de la reivindicación 14 **comprende compuestos que no eran conocidos hasta el momento en el estado de la técnica,** esto es, **los compuestos de las reivindicaciones 2 ó 9, mediante una etapa conocida, esto es, la mezcla intima de los componentes, para llegar a un resultado perseguido,** esto es, **la composición**. Por consiguiente, es completamente claro que **la reivindicación 14 está perfectamente definida en términos de su única etapa de reacción que conduce a un resultado novedoso.**

Ahora bien, si la novedad del proceso de la reivindicación 14 se basa en el compuesto, es comprensible que sea este hecho el que deba ser citado en dicha reivindicación, toda vez que, de acuerdo con lo establecido en la página 17 del manual del inventor, en las reivindicaciones debe observarse en forma concisa **lo nuevo que se está aportando a la tecnología y todo aquello que lo hace diferente de lo ya existente**. Además, el mismo tratadista Breuer Moreno cita una jurisprudencia en la referencia (72) de la página 161 de su "Tratado de Patentes de Invención" de acuerdo

278

con la cual se considera que " **la mezcla de ciertas substancias** o el calentamiento de una substancia hasta cierta temperatura, **es un procedimiento** " y con base en ello, concluye que "si la forma de hacerlo, o el aparato en que debe ser hecho es suficientemente obvio como para sugerirse por si mismo al conocedor es suficiente puntualizar en la patente, el proceso a ejecutar, sin dar detalles innecesarios".

Teniendo en cuenta los hechos anteriormente expuestos, es claro que el proceso de la reivindicación 14 define en forma correcta un procedimiento para preparar una composición. Por consiguiente, de la manera más atenta se solicita al señor Examinador aceptar la reivindicación 14 como fue presentada originalmente.

6. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención, **que reemplaza el originalmente presentado,** que incluye el nuevo título de la solicitud en el cual se indica el tipo químico de los compuestos de la invención, de conformidad con lo establecido en el capítulo descriptivo y revindicatorio;

(2) Nuevas páginas 1, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128 y 129 del texto de la descripción y las reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales se han modificado las reivindicaciones 1, 2, 8 y 9 con el fin de eliminar el término objetado "precursor de droga";

(3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de las estructuras de la reivindicación 1 para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y

(4) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado,** en el cual se incluye el título que ha sido modificado.

279

7. En relación con las objeciones contestadas en los puntos 4 y 5 de este memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

(a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de las objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se manifestó mediante los argumentos aquí expuestos, estos argumentos fueron **formulados de buena fe**;

(b) En virtud de la discrepancia del solicitante con la objeción del señor Examinador de conformidad con los argumentos debidamente presentados, es deseo del solicitante insistir en que estos argumentos sean aceptados como **respuesta** a las objeciones formuladas;

(c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente;**

(d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las respuestas dadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar; y

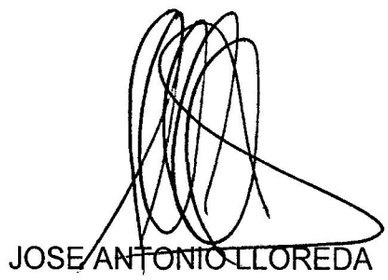
(e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de

280

ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

8. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

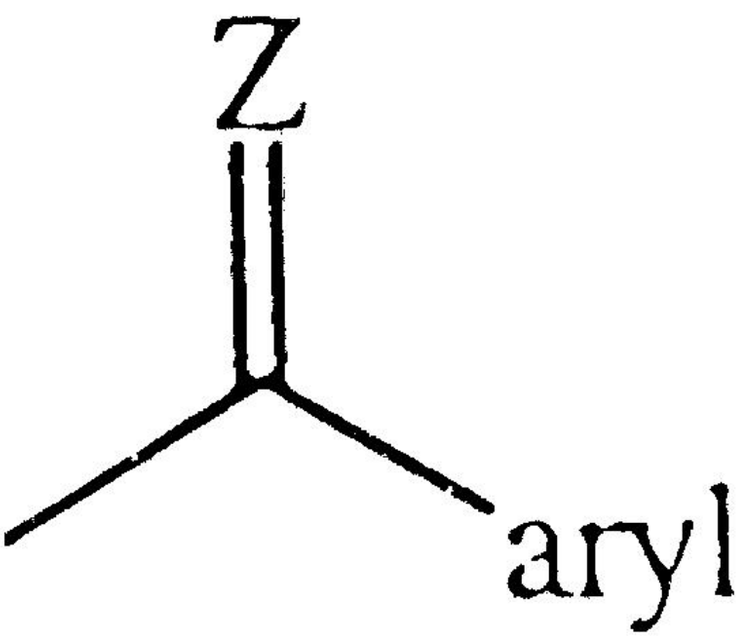


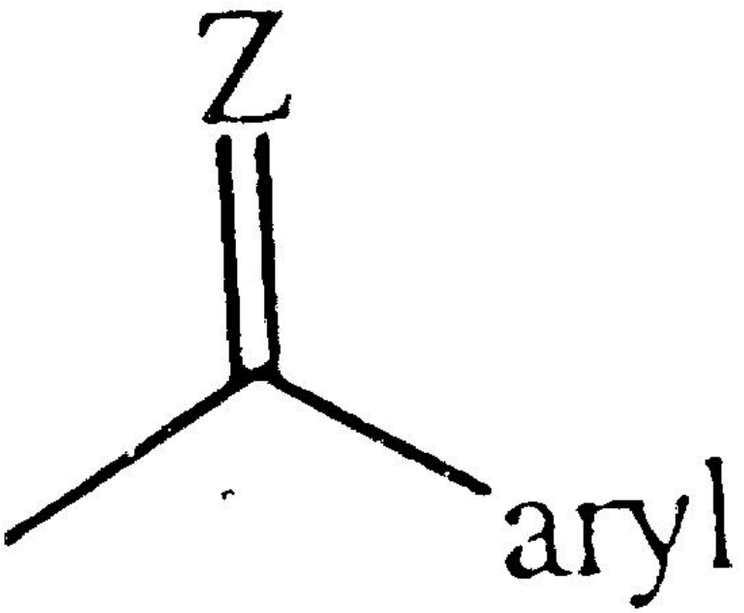
JOSE ANTONIO LLOREDA

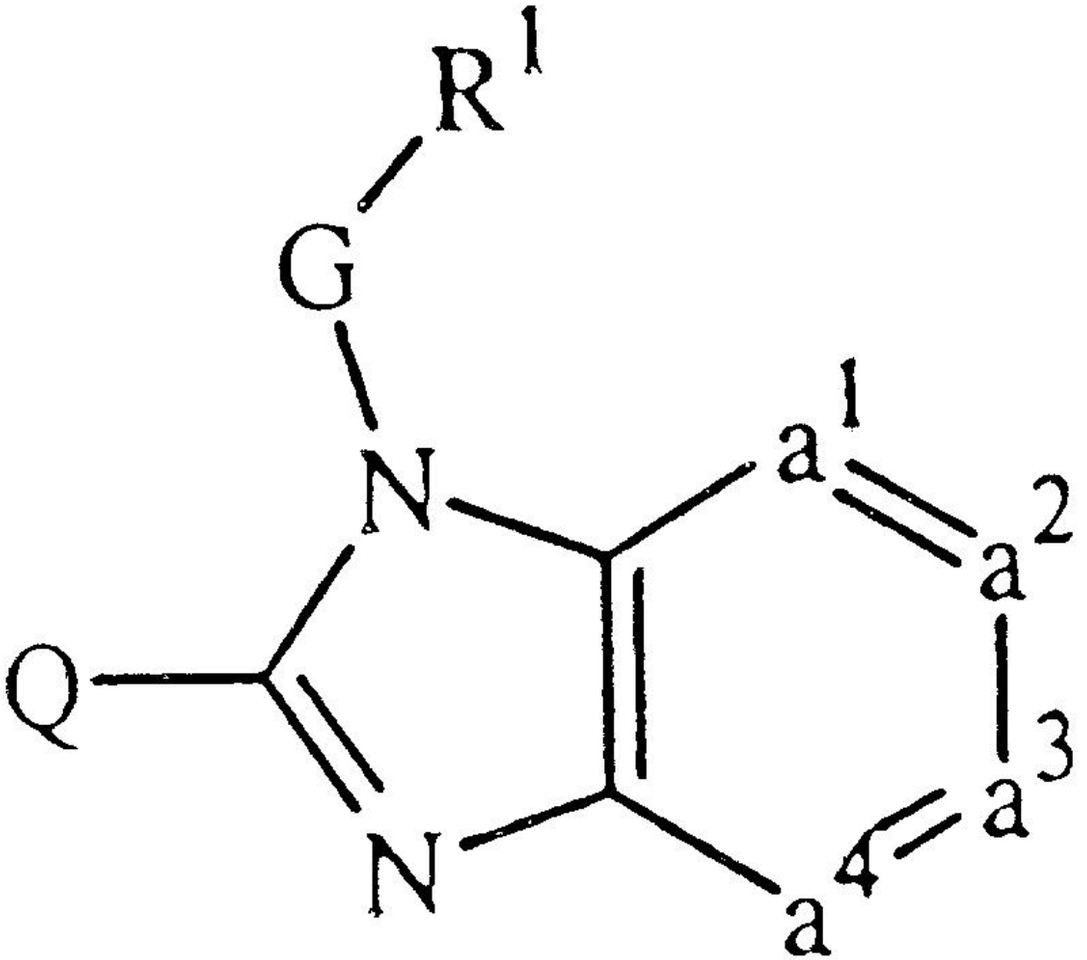
T.P. 10.784

Código 231

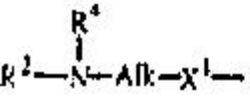
N
aryl


Z
aryl

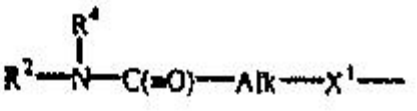

Z
aryl



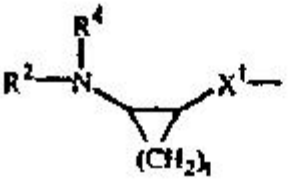
(I)



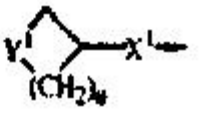
(b-1)



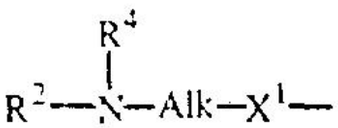
(b-2)



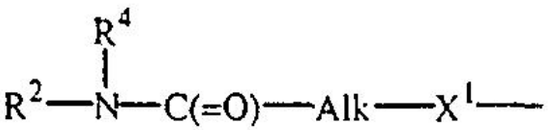
(b-3)



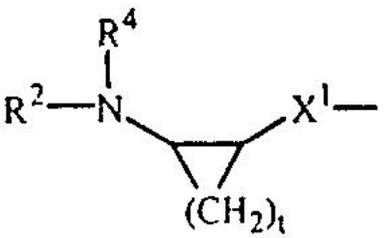
(b-4)



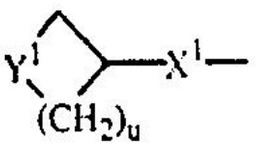
(b-1)



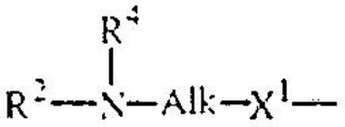
(b-2)



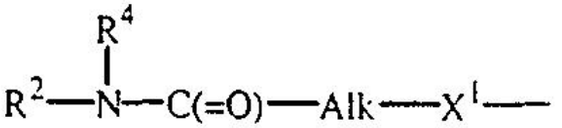
(b-3)



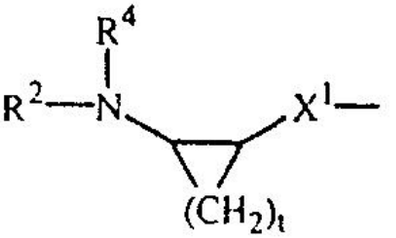
(b-4)



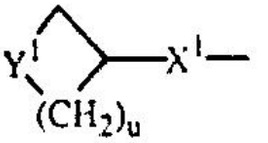
(b-1)



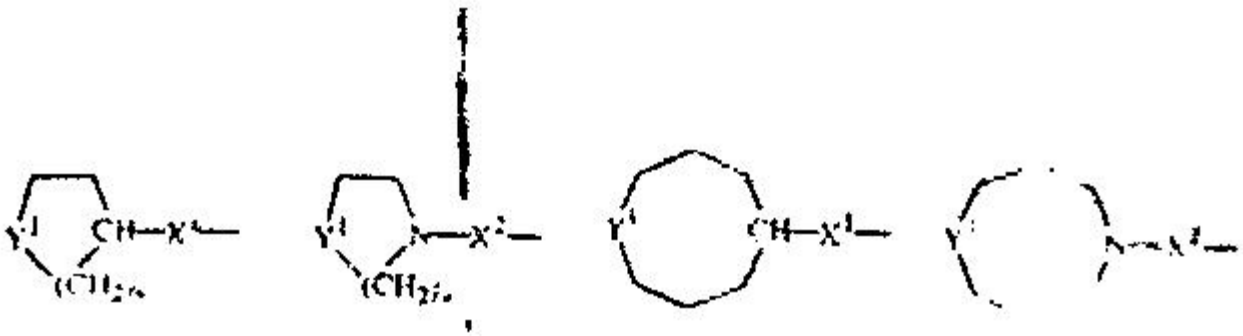
(b-2)



(b-3)

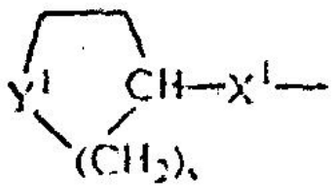


(b-4)

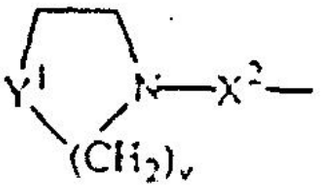


(b-5)

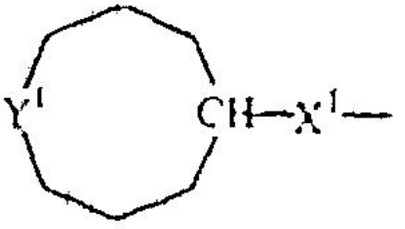
(b-6)



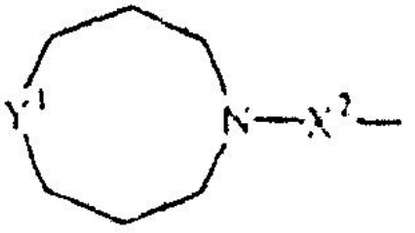
(b-5)



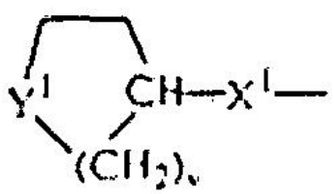
(b-6)



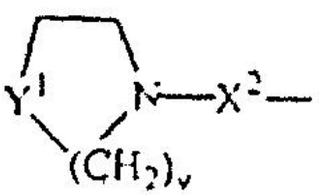
(b-7)



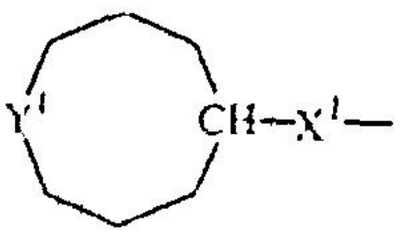
(b-8)



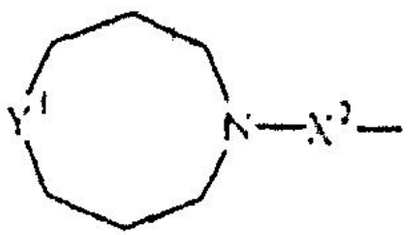
(b-5)



(b-6)



(b-7)



(b-8)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.
Incorporate Content Management & BPM

Item	Expediente No	00-047-290	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA x	1	—
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

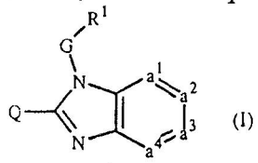
Contiene Arte final

251

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL E IMIDAZOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACION DE VIRUS SINCITIALES RESPIRATORIOS

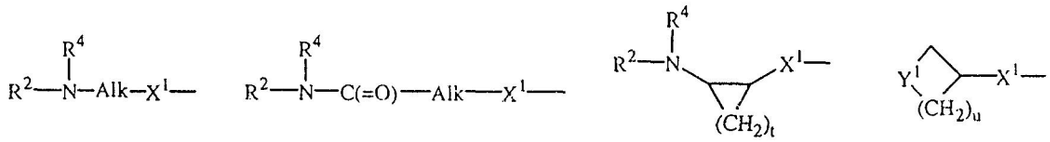
RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula

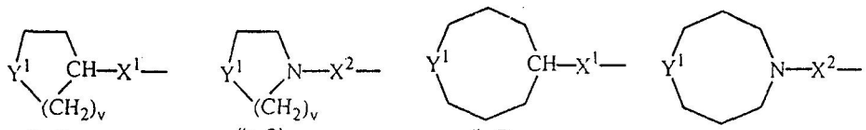


(I)

precursores de drogas, N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos ó formas éstereoquímicamente isoméricas de éstos, en donde $-a^1= a^2 -a^3 = a^4$ - es un radical de fórmula -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N- en donde cada átomo de hidrógeno puede ir opcionalmente sustituido; Q es un radical de fórmula



(b-1) (b-2) (b-3) (b-4)



(b-5) (b-6) (b-7) (b-8)

en donde Alk es alcanodiil C_{1-6}; Y^1 es un radical bivalente de fórmula $-NR^2$ ó $-CH(NR^2R^4)-$; X^1 es NR^4, S, S(=O), $S(=O)_2$, O, CH_2, C(=O), $CH(=CH_2)$, CH(OH), $CH(CH_3)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4 ó NR^4-CH_2; X^2 es un enlace directo, CH_2, C(=O), NR^4, alquil C_{1-4}-NR^4, NR^4-alquil C_{1-4}; t va de 2 a 5; u va de 1 a 5; v es 2 ó 3; y en los cuales cada hidrógeno en Alk y en (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) y (b-8), puede opcionalmente reemplazarse por R^3; a condición de que cuando R^3 sea hidroxi ó alquiloxi C_{1-6}, entonces R^3 no puede reemplazar un átomo de hidrógeno en la posición α relativa a un átomo de nitrógeno; G es un enlace directo ó alcanodiil C_{1-10}; R^1 es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno, formil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, cicloalquil C_{3-7} ó alquil C_{1-10} sustituido con $N(R^6)_2$ y opcionalmente con otro sustituyente; R^3 es hidrógeno, hidroxi, alquil C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, aril-alquil C_{1-6} ó aril-alquiloxi C_{1-6}; R^4 es hidrógeno, alquil C_{1-6} ó aril-alquil C_{1-6}; R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} cada uno independientemente son hidrógeno ó alquil C_{1-6}; ó R^{5a} y R^{5b}, ó R^{5c} y R^{5d} tomados en conjunto forman un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_s-$ en donde s es 4 ó 5; R^6 es hidrógeno, alquil C_{1-4}, formil, hidroxialquil C_{1-6}, alquilcarbonil C_{1-6} ó alquiloxicarbonil C_{1-6}; aril es fenil opcionalmente sustituido; compuestos útiles para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, en particular infecciones por VSR.

283

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL E IMIDAZOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACION DE VIRUS SINCITIALES RESPIRATORIOS

La presente invención se refiere a bencimidazoles e imidazopiridinas que tienen actividad antiviral, los cuales, tienen una actividad inhibitoria sobre la replicación del virus sincitial respiratorio (VSR). También se refiere a su preparación y a composiciones que los contienen, así como también a su uso como medicamento.

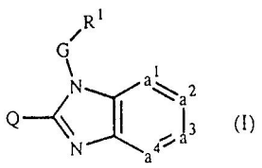
El VSR humano ó el Virus Sincitial Respiratorio es un virus ARN grande, miembro de la familia Paramyxoviridae, subfamilia pneumovirinae junto con el virus VSR bovino. El VSR humano es responsable de un amplio espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades, y en todo el mundo. Constituye la principal causa de afecciones del tracto respiratorio inferior durante la infancia. Se ha encontrado que más de la mitad de todos los infantes son portadores del VSR en su primer año de vida, y casi todos en sus primeros dos años. La infección en niños de menor edad puede causar daño en sus pulmones el cual persiste por varios años y puede contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica durante su vida adulta (asma, jadeo crónicos). Los niños de mayor edad y los adultos, con frecuencia sufren de un resfriado común (intenso) luego de la infección por VSR. En personas de edad avanzada, se incrementa nuevamente la susceptibilidad, y se ha demostrado su compromiso en un buen número de crisis de neumonía en estas edades, que tienen como resultado una significativa tasa de mortalidad atribuida a esta causa.

La infección con un virus que pertenezca a un subgrupo dado, no protege contra una posterior infección provocada por un aislado de VSR obtenido del mismo subgrupo en la siguiente estación de invierno. La re-infección con VSR es por lo tanto muy común, a pesar de la existencia de solo dos subtipos, A y B.

Hasta la fecha se han aprobado tan solo tres drogas contra la infección

Reivindicaciones

1. Un compuesto para la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones virales, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula



(I)

un N-óxido, sal obtenida por adición de ácido ó base, amina cuaternaria, complejo metálico ó forma estereoquímica isomérica de éste, en donde

$-a^1= a^2 -a^3 = a^4$ - representa un radical de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

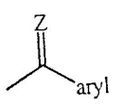
-N=CH-CH=CH- (a-2);

-CH=N-CH=CH- (a-3);

-CH=CH-N=CH- (a-4); ó

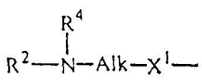
-CH=CH-CH=N- (a-5);

en donde cada átomo de hidrógeno en los radicales (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) puede opcionalmente reemplazarse por halo, alquil C_{1-6}, nitro, amino, hidroxi, alquiloxi C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, carboxil, aminoalquil C_{1-6}, mono- ó di(alquil C_{1-4})aminoalquil C_{1-6}, alquiloxicarbonil C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, ó por un radical de fórmula

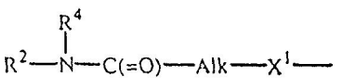


en donde =Z es =O, =CH-C(=O)-$NR^{5a}R^{5b}$, $=CH_2$, =CH-alquil C_{1-6}, =N-OH ó =N-O-alquil C_{1-6};

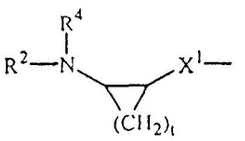
Q es un radical de fórmula:



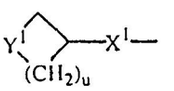
(b-1)



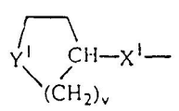
(b-2)



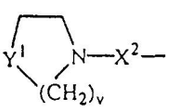
(b-3)



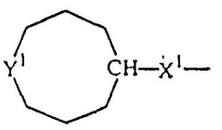
(b-4)



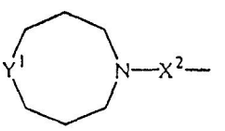
(b-5)



(b-6)



(b-7)



(b-8)

en donde Alk es alcanodiil C_{1-6};

Y^1 es un radical bivalente de fórmula $-NR^2$ ó $-CH(NR^2R^4)-$;

X^1 es NR^4, S, S(=O), $S(=O)_2$, O, CH_2, C(=O), $C(=CH_2)$, $CH(OH)$, $CH(CH_3)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4 ó NR^4-CH_2;

X^2 es un enlace directo, CH_2, C(=O), NR^4, alquil C_{1-4}-NR^4, NR^4-alquil C_{1-4};

t es 2, 3, 4 ó 5;

u es 1 2, 3, 4 ó 5;

v es 2 ó 3; y

en el cual cada átomo de hidrógeno en Alk y en (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) y (b-8), puede opcionalmente reemplazarse por R^3; a condición de que cuando R^3 sea hidroxi ó alquiloxi C_{1-6}, entonces R^3 no puede reemplazar un átomo de hidrógeno en la posición α relativa a un átomo de nitrógeno;

G es un enlace directo ó alcanodiil C_{1-10};

R^1 es un heterociclo monocíclico seleccionado entre piperidinil, piperazinil, piridil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, pirrolil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, isoxazolil, oxadiazolil, e isotiazolil; y cada heterociclo

puede opcionalmente ir sustituido con 1, ó cuando fuere posible con más sustituyentes, por ejemplo con 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, amino, ciano, carboxi, alquil C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}, aril, arilalquil C_{1-6}, arilalquiloxi C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, mono- ó di(alquil C_{1-6})amino, mono- ó di(alquil C_{1-6})aminoalquil C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquil C_{1-6}-SO_2-NR^{5c}, aril-SO_2-NR^{5c}-, alquiloxicarbonil C_{1-6}, -C(=O)-$NR^{5c}R^{5d}$, HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-, halo(-CH_2-CH_2-O)$_n$-, alquiloxi C_{1-6}-(CH_2-CH_2-O)$_n$-, aril-alquiloxi C_{1-6}-(-CH_2-CH_2-O)$_n$- y mono- ó di(alquil C_{1-6})amino(-CH_2-CH_2-O)$_n$-;

en donde cada n independientemente es 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es hidrógeno, formil, alquilcarbonil C_{1-6}, Hetcarbonil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, cicloalquil C_{3-7} sustituido con $N(R^6)_2$, ó alquil C_{1-10} sustituido con $N(R^6)_2$ y opcionalmente con un segundo, tercero ó cuarto sustituyente seleccionado entre amino, hidroxi, cicloalquil C_{3-7}, alcanodiil C_{2-5}, piperidinil, mono- ó di(alquil C_{1-6})amino, alquiloxicarbonilamino C_{1-6}, aril y ariloxi;

R^3 es hidrógeno, hidroxi, alquil C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, aril-alquil C_{1-6} ó aril-alquiloxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquil C_{1-6} ó arilalquil C_{1-6};

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} cada uno independientemente son hidrógeno ó alquil C_{1-6}; ó

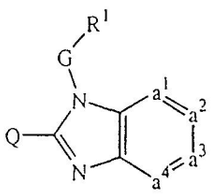
R^{5a} y R^{5b}, ó R^{5c} y R^{5d} tomados en conjunto forman un radical bivalente de fórmula -(CH_2)$_s$- en donde s es 4 ó 5;

R^6 es hidrógeno, alquil C_{1-4}, formil, hidroxialquil C_{1-6}, alquilcarbonil C_{1-6} ó alquiloxicarbonil C_{1-6};

aril es fenil ó fenil sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alquil C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, y alquiloxi C_{1-6};

Het es piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil.

2. Un compuesto de fórmula (I')



(I')

un N-óxido, sal obtenida por adición de ácido ó base, amina cuaternaria, complejo metálico ó forma estereoquímica isomérica de éste, en donde

$-a^1= a^2 -a^3 = a^4-$ representa un radical de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

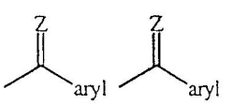
-N=CH-CH=CH- (a-2);

-CH=N-CH=CH- (a-3);

-CH=CH-N=CH- (a-4); ó

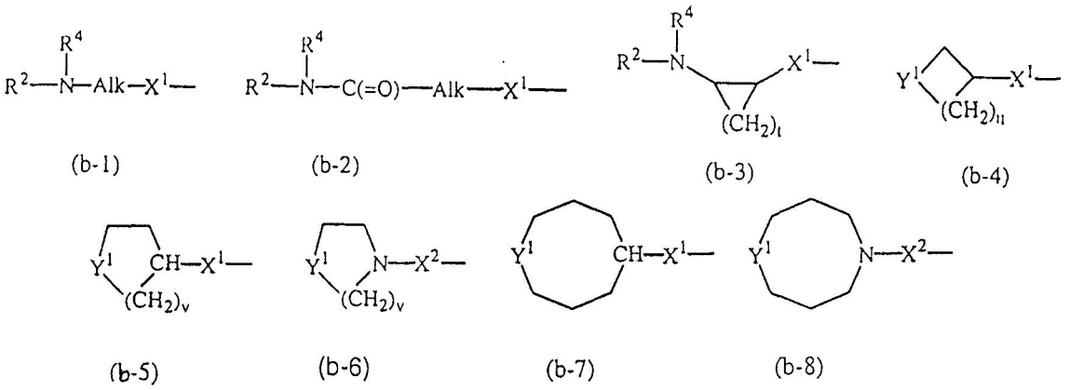
-CH=CH-CH=N- (a-5);

en donde cada átomo de hidrógeno en los radicales (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) puede opcionalmente reemplazarse por halo, alquil C_{1-6}, nitro, amino, hidroxi, alquiloxi C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, carboxil, aminoalquil C_{1-6}, mono- ó di(alquil C_{1-4})aminoalquil C_{1-6}, alquiloxicarbonil C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, ó un radical de fórmula



en donde =Z es =O, $=CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $=CH_2$, =CH-alquil C_{1-6}, =N-OH ó =N-O-alquil C_{1-6};

Q es un radical de fórmula:



(b-1) (b-2) (b-3) (b-4)

(b-5) (b-6) (b-7) (b-8)

en donde Alk es alcanodiil C_{1-6};

Y^1 es un radical bivalente de fórmula $-NR^2-$ ó $-CH(NR^2R^4)-$;

X^1 es NR^4, S, S(=O), $S(=O)_2$, O, CH_2, C(=O), $C(=CH_2)$, CH(OH), $CH(CH_3)$, $CH(OCH_3)$, $CH(SCH_3)$, $CH(NR^{5a}R^{5b})$, CH_2-NR^4 ó NR^4-CH_2;

X^2 es un enlace directo, CH_2, C(=O), NR^4, alquil C_{1-4}-NR^4, NR^4-alquil C_{1-4};

t es 2, 3, 4 ó 5;

u es 1 2, 3, 4 ó 5;

v es 2 ó 3; y

en el cual cada átomo de hidrógeno en Alk y en los carbociclos y heterociclos definidos en los radicales (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) y (b-8), puede opcionalmente reemplazarse por R^3; a condición de que cuando R^3 sea hidroxi ó alquiloxi C_{1-6}, entonces R^3 no puede reemplazar un átomo de hidrógeno en la posición α relativa a un átomo de nitrógeno;

G es un enlace directo ó alcanodiil C_{1-10};

R^1 es un heterociclo monocíclico seleccionado entre piridil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, pirrolil, imidazolil y pirazolil; y cada heterociclo puede opcionalmente ir sustituido con 1, ó cuando fuere posible con más sustituyentes, por ejemplo con 2, 3 ó 4

sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, amino, ciano, carboxi, alquil C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}-alquil C_{1-6}, aril, arilalquil C_{1-6}, arilalquiloxi C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, mono- ó di(alquil C_{1-6})amino, mono- ó di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquil C_{1-6}-SO_2-NR^{5c}-, aril-SO_2-NR^{5c}-, alquiloxicarbonil C_{1-6}, -C(=O)-$NR^{5c}R^{5d}$, HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-, halo(-CH_2-CH_2-O)$_n$-, alquiloxi C_{1-6}-(CH_2-CH_2-O)$_n$-, arilalquiloxi C_{1-6}-(-CH_2-CH_2-O)$_n$- y mono- ó di(alquil C_{1-6})amino(-CH_2-CH_2-O)$_n$-;

en donde cada n independientemente es 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es hidrógeno, formil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, cicloalquil C_{3-7} sustituido con $N(R^6)_2$, ó alquil C_{1-10} sustituido con $N(R^6)_2$ y opcionalmente con un segundo, tercero ó cuarto sustituyente seleccionado entre amino, hidroxi, cicloalquil C_{3-7}, alcanodiil C_{2-5}, piperidinil, mono- ó di(alquil C_{1-6})amino, alquiloxicarbonilamino C_{1-6}, aril y ariloxi;

R^3 es hidrógeno, hidroxi, alquil C_{1-6}, alquiloxi C_{1-6}, arilalquil C_{1-6} ó aril-alquiloxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquil C_{1-6} ó aril-alquil C_{1-6};

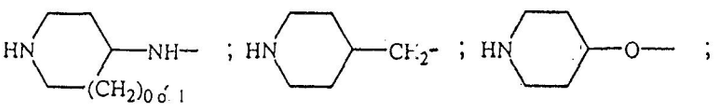
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} cada uno independientemente son hidrógeno ó alquil C_{1-6}; ó

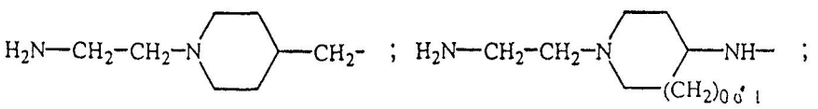
R^{5a} y R^{5b}, ó R^{5c} y R^{5d} tomados en conjunto forman un radical bivalente de fórmula -$(CH_2)_s$- en donde s es 4 ó 5;

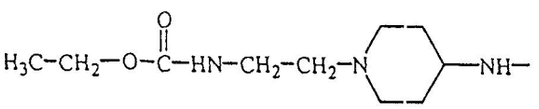
R^6 es hidrógeno, alquil C_{1-4}, formil, hidroxialquil C_{1-6}, alquilcarbonil C_{1-6} ó alquiloxicarbonil C_{1-6};

aril es fenil ó fenil sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alquil C_{1-6}, hidroxialquil C_{1-6}, polihaloalquil C_{1-6}, y alquiloxi C_{1-6};

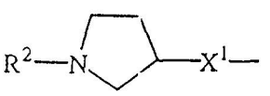
con la condición de que cuando G sea metileno, y R^1 es 2-piridil, 3-piridil, 6-metil-2-piridil, 2-pirazinil ó 5-metil-imidazol-4-il, y $-a^1= a^2 -a^3 = a^4-$ es -CH=CH-CH=CH- ó -N=CH-CH=CH-, entonces Q es diferente a







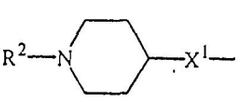
3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde las siguientes restricciones tienen aplicación:

cuando Q sea 

en donde X^1 es NR^4, O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CH_2, C(=O), $C(=CH_2)$ ó $CH(CH_3)$, entonces

R^1 es diferente a piridil, piridil sustituido con alquil C_{1-6}, pirimidinil, pirazinil, imidazolil e imidazolil sustituido con alquil C_{1-6}.

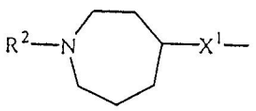
4. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde las siguientes restricciones tienen aplicación:

cuando Q sea 

en donde X^1 es NR^4, O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CH_2, C(=O), $C(=CH_2)$ ó $CH(CH_3)$, entonces

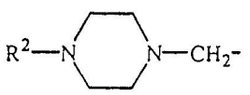
R^1 es diferente a piridil, piridil sustituido con alquil C_{1-6}, piridil sustituido con 1 ó 2 alquiloxi C_{1-6}, pirazinil, pirrolil, pirrolil sustituido con alquil C_{1-6}, imidazolil e imidazolil sustituido con alquil C_{1-6}.

5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde las siguientes restricciones tienen aplicación:

cuando Q sea 

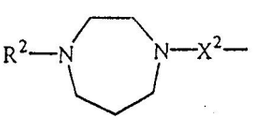
en donde X^1 es NR^4, O, S, S(=O), $S(=O)_2$, CH_2, C(=O), $C(=CH_2)$ ó $CH(CH_3)$, entonces R^1 es diferente a piridil, piridil sustituido con alquil C_{1-6}, pirimidinil, pirazinil, imidazolil e imidazolil sustituido con alquil C_{1-6}.

6. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde las siguientes restricciones tienen aplicación:

cuando Q sea 

ten R^1 es diferente a piridil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil e imidazolil sustituido con alquil C_{1-6}.

7. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde las siguientes restricciones tienen aplicación:

cuando Q sea 

en donde X^2 es CH_2 ó un enlace directo, entonces R^1 es diferente a piridil, piridil sustituido con alquil C_{1-6}, pirimidinil, pirazinil, imidazolil e imidazolil sustituido con alquil C_{1-6}.

8. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de un grupo conformado por:

Tetraclorhidrato de (±)-2-[[2-[[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-amino]-7-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, monohidrato;

2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-*1H*-bencimidazol-1-il]metil-3-piridinol;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-cloro-1-[(1,4-dimetil-*1H*-imidazol-5-il)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-cloro-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

(±)-2-[[2-[(3-amino-2-hidroxipropil)amino]-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

Tetraclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[[3-(2-etoxietoxi)-6-metil-2-piridinil]metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, dihidrato;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(2-cloro-1,4-dimetil-*1H*-imidazol-5-il)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-cloro-1-[(2-cloro-1,4-dimetil-*1H*-imidazol-5-il)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-6-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

Tetraclorhidrato de (±)-*N*-[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, trihidrato;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[(3,5,6-trimetilpirazinil)metil)-*1H*-bencimidazol-2-amina;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[[3-(2-cloroetoxi)-6-metil-2-piridinil]metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, dihidrato;

Tetraclorhidrato de (±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-1-[3-amino-2-piridinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, trihidrato;

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-4-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

(±)-2-[[2-[[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino]-7-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-6-cloro-4-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, 2-propanolato (1:1);

(±)-2-[[2-[[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino]-4-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

Tetraclorhidrato de (±)-2-[[2-[[1-(2-aminopropil)-4-piperidinil]amino]-4-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, trihidrato;

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-7-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, dihidrato;

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-6-bromo-4-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, monohidrato;

(±)-2-[[2-[[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]amino]-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol;

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metilbutil)-4-piperidinil]-4-metil-1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

un N-óxido, sal obtenida por adición de ácido ó base, amina cuaternaria, complejo metálico y forma estereoquímica isomérica de éstos.

9. Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:

Tetraclorhidrato de 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-5-cloro-7-metil-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-6-metil-3-piridinol, tetrahidrato;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-1*H*-bencimidazol-2-amina;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2,5-dimetil-4-oxazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

4-[[3-[[5-(metoximetil)-2-furanil]metil]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-1-piperidinoetanamina;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-3-[(2,4-dimetil-5-oxazolil)metil]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina;

4-[[3-[(2-metil-5-oxazolil)metil]-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-1-piperazinoetanamina;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-(4-tiazolilmetil)-*1H*-bencimidazol-2-amina;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

Tetraclorhidrato de 5-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino-*1H*-bencimidazol-1-il]metil-2-oxazolmetanol, dihidrato;

Triclorhidrato de N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(3-metil-5-isoxazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina, monohidrato;

Tetraclorhidrato de 4-[[1-[[2-(dimetilamino)-4-tiazolil]metil]-*1H*-bencimidazol-2-il]metil]-1-piperidinoetanamina, 2-propanolato (1:1), monohidrato;

Etil 5-[[2-[[1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]-4-piperidinil]-amino]-*1H*-bencimidazol-1-il]metil]-2-metil-4-oxazolcarboxilato;

4-[[1-[(2-metil-4-tiazolil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-il]metil]-1-piperidinoetanamina;

N-[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]-1-[(2-metil-3-furanil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-amina;

Etil 4-[[3-[(3-hidroxi-6-metil-2-piridinil)metil]-7-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1-piperidinocarboxilato;

1,1-dimetiletil 4-[[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-metil-2-piridinil]metil]-*1H*-bencimidazol-2-il]amino-1-piperidinocarboxilato;

Etil 4-[[1-[(3-amino-2-piridinil)metil]-*1H*-bencimidazol-2-il]amino]-1-piperidinocarboxilato;

N-[1-(6-metil-2-piridinil)-*1H*-bencimidazol-2-il]-1-(3-piridinilcarbonil)-4-piperidinamina;

un N-óxido, sal obtenida por adición de ácido ó base, amina cuaternaria, complejo metálico y forma estereoquímica isomérica de éstos.

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 9 para uso como un medicamento.

11. Un compuesto acorde con la Reivindicación 9 para la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones virales.

12. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 ó con la Reivindicación 11, en donde dicha infección viral es una infección causada por virus sincitiales respiratorios.

13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con la Reivindicación 2 ó con la Reivindicación 9.

14. Un proceso para la preparación de una composición acorde con la Reivindicación 13, caracterizado en cuanto que un vehículo portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con la Reivindicación 2 ó con la Reivindicación 9.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto acorde con la Reivindicación 2, caracterizado por los siguientes pasos

a) reacción de un intermediario de fórmula (II-a) ó (II-b) con un intermediario de fórmula (III)

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number: **0 456 185 A2**

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: **91107400.3**

(22) Date of filing: **07.05.91**

(51) Int. Cl.5: **C07K 5/06**, C07D 277/30, C07D 277/40, C07D 241/08, C07D 417/12, C07D 403/12, C07D 231/12, C07D 295/18, A61K 31/495, A61K 31/425, A61K 37/64

(30) Priority: **11.05.90 US 522349**
09.08.90 US 564925
15.04.91 US 683663

(43) Date of publication of application:
13.11.91 Bulletin 91/46

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

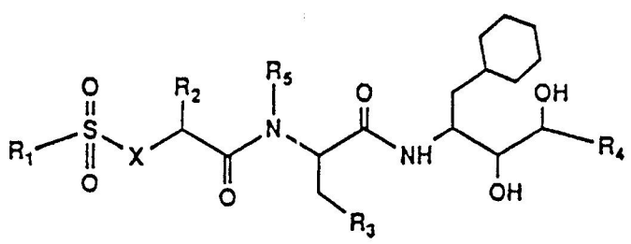
(71) Applicant: **ABBOTT LABORATORIES**
One Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500(US)

(72) Inventor: **Rosenberg, Saul H.**
1110 Fairlawn Drive
Libertyville, Illinois 60048(US)
Inventor: **Denissen, Jon F.**
3406 Lorient Drive
McHenry, Illinois 60050(US)

(74) Representative: **Modiano, Guido et al**
MODIANO, JOSIF, PISANTY & STAUB
Modiano & Associati Via Meravigli, 16
I-20123 Milano(IT)

(54) Renin Inhibitors.

(57) A renin inhibiting compound of the formula:



wherein R_1 is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;
R_2 is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;
R_3 is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH_3S- or CH_3SCH_2-;
R_4 is isobutyl or cyclopropyl;
R_5 is hydrogen or loweralkyl; and
X is CH_2 or NH; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof; with the proviso that when X is NH and R_3 is 2-amino-4-thiazolyl, then R_4 is cyclopropyl.

EP 0 456 185 A2

able salt thereof.

Other representative cardiovascular agents include sympatholytic agents such as methyldopa, clonidine, guanabenz, reserpine and the like or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound of formula I and the cardiovascular agent can be administered at the recommended maximum clinical dosage or at lower doses. Dosage levels of the active compounds in the compositions of the invention may be varied so as to obtain a desired therapeutic response depending on the route of administration, severity of the disease and the response of the patient. The combination can be administered as separate compositions or as a single dosage form containing both agents.

In addition, the present invention is directed to the use of a compound of formula I to inhibit retroviral proteases and in particular to inhibit HIV-1 protease and HIV-2 protease. Compounds of formula I are useful for treatment or prophylaxis (in a human or other mammal) of diseases caused by retroviruses, especially acquired immune deficiency syndrome or an HIV infection.

The inhibitory potency of the compound of the invention against HIV protease can be determined by the following method.

Fluorogenic Assay for Screening Inhibitors of HIV Protease

A compound of the invention is dissolved in DMSO and a small aliquot further diluted with DMSO to 100 times the final concentration desired for testing. The reaction is carried out in a 6 X 50 mm tube in a total volume of 300 microliters. The final concentrations of the components in the reaction buffer are: 125 mM sodium acetate, 1 M sodium chloride, 5 mM dithiothreitol, 0.5 mg/ml bovine serum albumin, 1.3 uM fluorogenic substrate, 2% (v/v) dimethylsulfoxide, pH 4.5. After addition of inhibitor, the reaction mixture is placed in the fluorometer cell holder and incubated at 30° C for several minutes. The reaction is initiated by the addition of a small aliquot of cold HIV protease. The fluorescence intensity (excitation 340 nM, emmision 490 nM) is recorded as a function of time. The reaction rate is determined for the first six to eight minutes. The observed rate is directly proportional to the moles of substrate cleaved per unit time. The percent inhibition is 100 X (1 - (rate in presence of inhibitor)/(rate in absence of inhibitor)).

Fluorogenic substrate: Dabcyl-Ser-Gln-Asp-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-EDANSwherein DABCYL = 4-(4-dimethylamino-phenyl)azobenzoic acid and EDANS = 5-((2-aminoethyl)amino)-naphthalene-1-sulfonic acid.

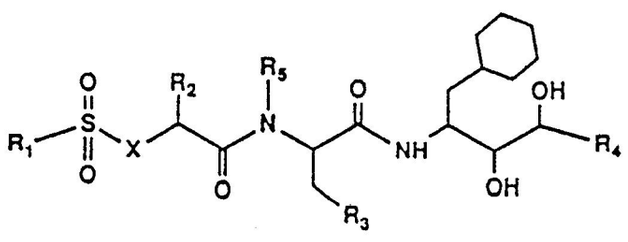
The antiviral activity of compound of the invention can be demonstrated using the following method.

A mixture of 0.1 ml (4 X 10^6 cells/ml) of H9 cells and 0.1 ml (100 infectious units) of HIV-1_{3B} is incubated on a shaker for 2 h. The resulting culture is washed three times, resuspended into 2 ml of medium, and treated with 10 µl of the compound of the invention (5 mM in dimethylsulfoxide). The control culture is treated in an identical manner except the last step was omitted. After incubation of the culture for eight days without change of medium, an aliquot (0.1 ml) of the supernatent is withdrawn and incubated with fresh H9 cells on a shaker for 2 h. The resulting culture is washed three times, resuspended into 2 ml of medium, and incubated. Virus infectivity is determined using the Abbott HTLV-III antigen E.I.A. method (Paul, et al., J. Med. Virol., 22 357 (1987)).

The foregoing is merely illustrative of the invention and is not intended to limit the invention to the disclosed compounds. Variations and changes which are obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope and nature of the invention which are defined in the appended claims.

Claims

1. A compound of the formula:



wherein R_1 is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;

R_2 is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;

R_3 is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH_3S- or CH_3SCH_2-;

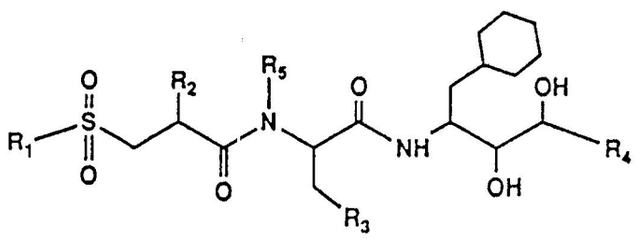
R_4 is isobutyl or cyclopropyl;

R_5 is hydrogen or loweralkyl; and

X is CH_2 or NH; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof; with the proviso that when X is NH and R_3 is 2-amino-4-thiazolyl, then R_4 is cyclopropyl.

2. The compound of Claim 1 wherein X is CH_2 and R_2 is benzyl.

3. A compound of the formula:



wherein R_1 is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;

R_2 is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;

R_3 is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH_3S- or CH_3SCH_2-;

R_4 is isobutyl or cyclopropyl; and

R_5 is hydrogen or loweralkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

4. The compound of Claim 3 wherein R_1 is 1-methyl-4-piperazinyl, R_2 is benzyl and R_3 is 4-thiazolyl or 2-amino-4-thiazolyl.

5. (2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

6. A compound selected from the group consisting of:
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane hydrochloride; and
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane methanesulfonate.

7. A compound selected from the group consisting of:
2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(2-aminothiazol-4-yl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane;
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-4-(cyclopropyl)butane; and
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(2-aminothiazol-4-yl)Ala Amide of

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Publication number : **0 581 538 A1**

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number : **93305829.9**

(22) Date of filing : **23.07.93**

(51) Int. Cl.[5] : **C07D 403/14,** C07D 403/04, A61K 31/41, C07D 401/14

(30) Priority : **30.07.92 GB 9216264**
30.07.92 GB 9216192
23.10.92 GB 9222261

(43) Date of publication of application :
02.02.94 Bulletin 94/05

(84) Designated Contracting States :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

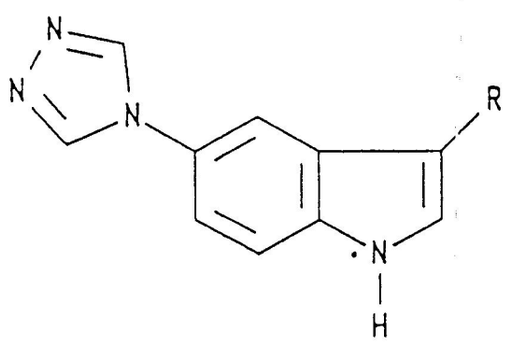
(71) Applicant : **MERCK SHARP & DOHME LTD.**
Hertford Road
Hoddesdon Hertfordshire EN11 9NU (GB)

(72) Inventor : **Baker, Raymond**
Bulls Cottage,Green Tye
Much Hadham, Hertfordshire SG10 6JN (GB)
Inventor : **Matassa, Victor Giulio**
The Duck Street Barns, Furneux Pelham
Hertfordshire SG9 0LA (GB)
Inventor : **Reeve, Austin john**
1260 Godfrey Way
Great Dunmow, Essex CM6 2SQ (GB)
Inventor : **Sternfeld, Francine**
10 Richmond Gardens
London NW4 4RT (GB)
Inventor : **Street, Leslie Joseph**
99 Spruce Hill
Harlow, Essex CM18 7ST (GB)

(74) Representative : **Thompson, John Dr. et al**
Merck & Co., Inc. European Patent Department Terlings Park Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

(54) 4-Substituted 1,2,4-triazole derivatives.

(57) 4-substituted 1,2,4-triazole derivatives of formula I :



(I)

wherein R represents a 2-(dimethylamino)ethyl group, or a group of formula (i) or (ii) :

EP 0 581 538 A1

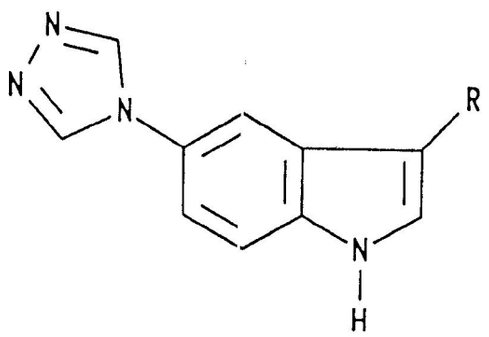
TABLE FOR DOSES CONTAINING FROM 26-100 MG OF THE ACTIVE COMPOUND

	Amount (mg)		
Active Compound	26.0	50.0	100.0
Microcrystalline cellulose	52.0	100.0	200.0
Modified food corn starch	2.21	4.25	8.5
Magnesium stearate	0.39	0.75	1.5

All of the active compound, cellulose, and a portion of the corn starch are mixed and granulated to 10% corn starch paste. The resulting granulation is sieved, dried and blended with the remainder of the corn starch and magnesium stearate. The resulting granulation is then compressed into tablets containing 1.0 mg, 2.0 mg, 25.0 mg, 26.0 mg, 50.0 mg and 100 mg of the active ingredient per tablet.

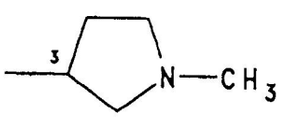
Claims

1. A compound of formula I:

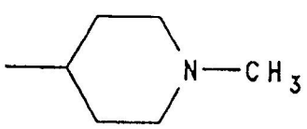


(I)

wherein R represents a 2-(dimethylamino)ethyl group, or a group of formula (i) or (ii):



(i)



(ii)

or a salt or prodrug thereof.

2. A compound selected from:
(±)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
3(R)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
3(S)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
and salts and prodrugs thereof.

tiene por objeto producir un compuesto y la etapa siguiente es, separar ciertos isómeros, la inversión tampoco es posible.

113. Procedimientos mecánicos.—El procedimiento mecánico se realiza con el auxilio de productos, herramientas, máquinas, y órganos en general, e incluso con el auxilio de agentes químicos que actúen atacando o influenciando ciertos cuerpos.

Es, por ejemplo un procedimiento mecánico, el destinado a producir planchas de impresión y rodillos entintadores para ser usadas en prensas que imprimen mediante una sola plancha entintada con diversos colores y que consiste en preparar una plancha matriz con el grabado a imprimir, preparar con auxilio de esta matriz una pluralidad de planchas impresoras, tomar una de ellas (placa marcadora) y aplicar sobre el grabado una hoja transparente; dibujar en esta hoja líneas que delimiten las zonas a entintar en colores distintos; sensibilizar fotográficamente la placa marcadora; copiar fotográficamente en ella la hoja dibujada; grabar en la placa las líneas demarcadoras copiadas; fabricar tantos rodillos entintadores como colores deben aplicarse en la plancha impresora; entintar la placa e imprimirla en los rodillos; cortar la superficie de cada rodillo toda la superficie excepto la zona correspondiente a un color determindao. De esta manera se obtienen rodillos idénticos y planchas impresoras idénticas que son entintadas exactamente en la misma forma (69).

Pero el procedimiento mecánico puede comprende muy pocas etapas. Valga de ejemplo el siguiente: "En un procedimiento para "determinar las condiciones imperantes en una perforación, las "etapas de introducir material radioactivo en forma tal que dicho "material sea retenido dentro de la perforación, y de medir subsi-"guientemente la intensidad radioactiva en diferentes porciones de "la perforación, indicando la medida así obtenida la situación del "material retenido y sirviendo la situación de dicho material para "indicar las condiciones dentro de la perforación" (70).

114. Procedimientos químicos.—"Los medios químicos se con-"traponen a los medios físicos o mecánicos: Estos últimos se carac-"terizan en que tienen por efecto hacer sufrir, a materias orgánicas "o inorgánicas, modificaciones en su forma y en sus relaciones sin "introducir cambio alguno en su composición íntima; la esencia del "procedimiento químico consiste, por el contrario, en un cambio que "se aporta a la materia del cuerpo, sea por vía de análisis o de "síntesis, por disociación o por combinación" (71).

(69) Este ejemplo es sacado de la patente argentina Nº 76.052, que está en vigencia.

(70) Esta reivindicación corresponde a la patente norteamericana Nº 2495736.

(71) BONNET, op. cit. n. 239.

302

El procedimiento químico puede producir un nuevo resultado y ser, por consiguiente, patentable: a) cuando se trata de una nueva secuencia operativa de etapas, partiendo de materiales ya conocidos para producir la reacción o reacciones; c) cuando un procedimiento en sí conocido se efectúe bajo condiciones de trabajo en si novedosas, en cuyo caso la solución reside en la técnica operativa; c) cuando mediante una o más reacciones practicadas en forma conocida, se tratan productos que nunca habían sido empleados para obtener el resultado perseguido. En este caso en el hallazgo de que los cuerpos son capaces de proporcionar el nuevo resultado (72). De ahí que puedan ser patentados procedimientos que comprenden sólo una etapa, una reacción única.

Es de notar que, en química las reacciones se producen en condiciones muy especiales, y algunas de ellas tienen efectos diferentes según sean las condiciones en que se efectúan. Por otra parte existen ciertas leyes que gobiernan las reacciones pero al mismo tiempo ocurre que la reacción que teóricamente es Posible, no es realizable en la práctica, o que la consecuencia de una reacción, en lugar de ser la teóricamente previsible, sea en la práctica totalmente diferente. De ahí que el inventor de un procedimiento químico deba indicar en su patente las condiciones en que éste debe ser realizado, es decir, debe indicar cómo debe operarse, y debe dar algunos ejemplos de realización que demuestren que su invención no es teórica.

Por otra parte, a los efectos de la patentabilidad del procedimiento, no interesa que el inventor formule una teoría que explique las reacciones o los resultados. Al derecho de patentes sólo le interesa la comprobación de que tales medios proveen tales resultados. Le interesa los hechos; no las teorías (73).

Es de notar que, para determinar la novedad de un procedimiento

(72) La decisión de la Corte Suprema norteamericana que sentó jurisprudencia en esta materia decía: "La mezcla de ciertas substancias o el ca-"lentamiento de una substancia hasta cierta temperatura, es un proce-"dimiento. Si la forma de hacerlo, o el aparato en que debe ser hecho "es suficientemente obvio como para sugerirse por sí mismo al conoce-"dor es suficiente puntualizar en la patente, el proceso a ejecutar, sin "dar detalles innecesarios. Si el modo de ejecución del proceso no es "obvio, entonces una descripción de una forma particular en que puede "ser ejecutado es suficiente. Por consiguiente debe haber una descrip-"ción del procedimiento y una del modo práctico de ejecutarlo". (Tilghman v. Proctor, 102, U.S. 707).

(73) "No es esencial que el inventor conozca la naturaleza exacta de los "cambios químicos involucrados en su procedimiento si el procedimiento "es nuevo y realizable"... El principio científico que "respalda al procedimiento no es la invención". (Diamond Rubber Co. v. Consolidated Rubber Tyre Co. 220 U.S. 428).