

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
clientes@caveller.com; caveller@caveller.com

ASUNTO	Radicación	10 035 578
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	CC - 18 578
	Folios	12

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/IB2008/00229
1

Fecha de Presentación Internacional

29/Agosto/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 27 a 500	26/Marzo/2010
Reivindicaciones:	Folios 501 a 530	26/Marzo/2010
	Folios 549 a 580	09/Marzo/2011
Prioridad:	US 60 966 994	31/Agosto/2007
	US 60 989 791	21/Noviembre/2007
	US 60 046 364	18/Abril/2008
	US 60 082 464	21/Julio/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

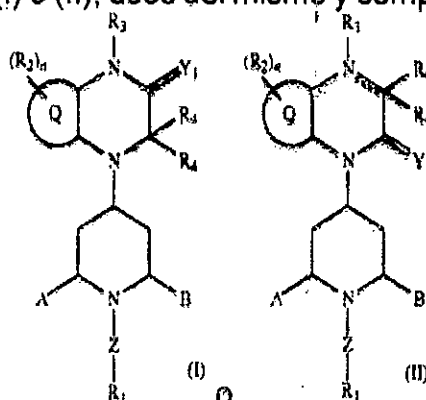
3. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "Compuestos de piperidina tipo quinoxalina sustituida y uso de los mismos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos de piperidina tipo quinoxalina sustituida, para el manejo del dolor.

Expediente 10 035 578 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II), usos del mismo y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 401/04; C 07 D 401/14; C 07 D 451/04; C 07 D 451/14; C 07 D 471/14.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 29 – 32 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título es muy general y no define el objeto de de la solicitud, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En las Reivindicaciones 1 - 3, 26 el término "derivado", no permite delimitar el alcance de la invención, puesto que no se definen a qué tipo de derivados hace referencia. Se sugiere adicionar la Reivindicación 27 en las Reivindicaciones 1 – 3 para darle claridad al capítulo Reivindicatorio.

Las Reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 8 – 15, 17, 19, 20, 22, 23, no son claras ni concisas porque los términos "pueden formar", "puede estar", "pueden formar", "se puede seleccionar" y "preferentemente", son ambiguos e imprecisos porque hace opcional las sustituciones, con lo cual no se puede distinguir la invención del arte previo. Se sugiere eliminar dichos términos del pliego reivindicatorio.

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando menciona los términos: "-alquilo(C₁-C₆)", "-alquenilo(C₂-C₆)", "-alquinilo(C₂-C₆)", "-alcoxi(C₁-C₆)", "cicloalquilo (C₃-C₇)", "bicicloalquilo(C₆-C₁₄)", "tricicloalquilo(C₈-C₂₀)", "-cicloalquenilo(C₅-C₁₀)", "-bicicloalquenilo(C₇-C₁₄)", "-tricicloalquenilo(C₈-C₂₀)", "bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 grupos R₈", "Q es seleccionado de un venzo fusionado o de un heteroarilo (de 5 o 6 miembros)", en R₄ cuando "(c) -X, -alquilo(C₁-C₆)-X, -heterociclo (de 5 o 6 miembros)-X, o -heterociclo(de 5 o 6 miembros)-alquil(C₁-C₆)-X; o (d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X o -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; o (e) -N(R₉)X, -

Expediente 10 035 578 1er Art 45

$N(R_9)CH_2X$, $-N(R_9)CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, "-cicloalquillo (C_3-C_{12})", "-cicloalcoxi(C_3-C_{12})", "A-B juntos pueden formar un puente (C_2-C_8), el cual está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes independientemente seleccionados de $-OH$, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-halo$ y $-C(halo)_3$ y donde el puente contiene opcionalmente $-HC=CH-$ o $-O-$ dentro del puente(C_2-C_8); en donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que puede estar fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto del puente A-B", "-alquillo(C_1-C_{10})", "-alquenilo(C_2-C_{10})", "-alquinilo(C_2-C_{10})", $-O-alquilo(C_1-C_6)$, "-cicloalcoxi(C_3-C_7)", "-heterociclo (de 3 a 7 miembros)", "cada T_1 , T_2 , y T_3 es independientemente $-H$ o $-alquilo(C_1-C_{10})$ el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono $-alquilo(C_1-C_{10})$ excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1 , T_2 , o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$, o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$ ", con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud, ya que no se definen los átomos de carbono que pueden tener, en el caso de cicloalquillo, heterociclilo, arilo no se define el número de miembros que los conforman.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción. Dado que el Capítulo Descriptivo no contiene información completa de las realizaciones preferidas, ni se encuentran completas las estructuras ejemplificadas (como se anotó anteriormente) no se sugiere explícitamente qué tipos de sustituyentes son los considerados preferidos, por lo tanto se sugiere al solicitante remitir la materia reclamada únicamente a los compuestos de interés.

La Reivindicación 33 no es clara porque menciona un método para preparar a composición, pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales o eliminarla del pliego reivindicatorio.

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es clara porque la información que contiene no permite que a la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención.

En particular, la descripción no es clara porque los compuestos de la tabla 1. "Eficacia de unión al receptor de los compuestos de piperidina tipo quinoxalina sustituida", en algunos espacios se encuentran ausentes (folio 442, compuestos 1 – 15; folio 443, compuestos 17 – 19; folio 444, compuestos 24 y 25; folio 455, compuestos 69 – 74; folio 458, compuestos 85 – 87; folio 459, compuestos 90, 91 y Expediente 10 035 578 1er Art 45

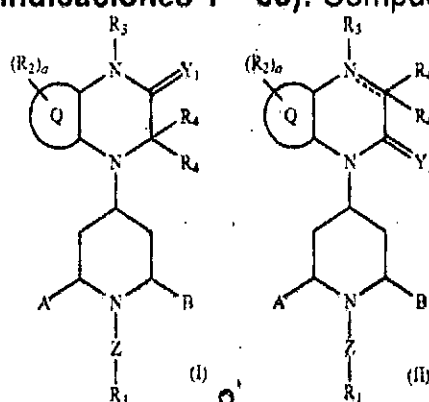
93; folio 460, compuestos 94, y 98 – 101; folio 461, compuestos 102 – 107; folio 462, compuestos 109 – 120; folio 463, compuestos 109 – 120; folio 464 compuestos 171, 226, 228, 205, 207, 209, 188, 189, 337, 211, 191 y 193; folio 465, compuestos 212, 218, 194, 196, 221, 197, 199, 201, 216, 203, 180, 305, 174; folio 466, compuestos 176, 178, 277, 231, 306, 307; folio 467, compuestos 308 – 310; folio 468, compuestos 311, 240, 312, 313, 241; folio 469, compuestos 253, 257, 248, 249, 259, 255, 251, 314, 153, 261, 245, 243, 247; folio 470, compuestos 316, 317, 272, 274, 270, 235, 318; folio 471, compuestos 309, 320 y 321; folio 472, compuestos 322 – 324 y 233; folio 473, compuestos 325, 266, 263, 237, 239, 326, 279, 327; folio 474, compuestos 282, 284, 328 – 330; folio 475, compuestos 331 – 335 y 286; folio 476, compuestos 288, 336, 290, 292, 294 y 299; folio 477, compuestos 300, 296, 298, 301 y 302; folio 478, compuestos 303, 304, 222, 350 y 351; folio 479, compuestos 352 – 355; folio 480, compuestos 356 – 358; folio 481, compuestos 359 – 362; folio 482, compuestos 363 – 366; folio 483, compuestos 367 – 370; folio 484, compuestos 371 y 372) y en otros casos las estructuras no se pueden observar claramente (folio 443, compuestos 16 y 21; folio 444, compuestos 22, 23 y 26; folio 445, compuestos 29 y 30; folio 446, compuestos 31 – 34; folio 447, compuestos 37 – 39; folio 449, compuestos 45, 47 y 48; folio 450, compuestos 49 – 52; folio 451, compuestos 54 – 56; folio 452, compuestos 57 y 59; folio 453, compuestos 61 – 63; folio 454, compuestos 66 – 68; folio 455, compuesto 75; folio 456, compuestos 77 y 79; folio 457, compuestos 80 – 83; folio 458, compuesto 84).

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2, grupos inventivos.

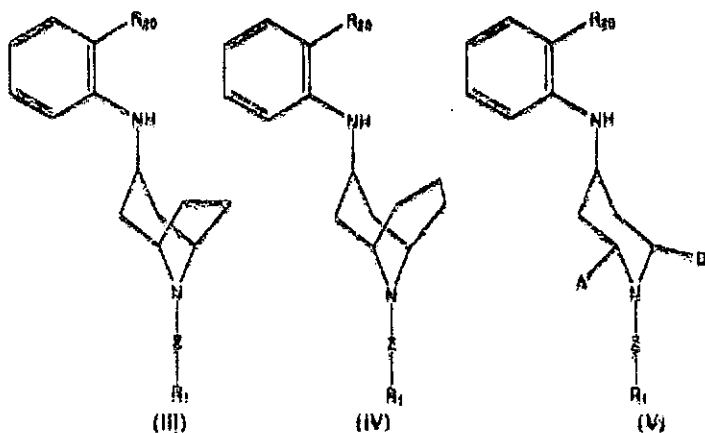
Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo Inventivo 1 (Reivindicaciones 1 – 33): Compuestos de fórmulas (I) y (II):



(sugerido en D1 – D3).

Grupo Inventivo 2 (Reivindicaciones 34 - 37): Compuestos de fórmula (III), (IV) y (V):



(sugerido en D1).

El grupo inventivo 1 (compuestos de fórmula (I) y (II)) se encuentra sugerido en D1 – D3.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar compuestos de piperidina tipo quinoxalina sustituida, para el manejo del dolor. En la solleltud se presentan 2 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con el otro grupo listado, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen al otro grupo inventivo en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo que el grupo farmacóforo no es una quinoxalina. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

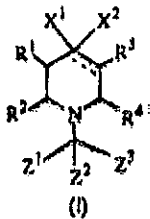
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Agosto 31 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO0008013	2-substituted-1-piperidyl benzimidazole compounds as ORL1-receptor agonists	17/Febrero/2000
D2	WO0006545	High affinity ligands for nociceptin receptor orl-1	10/Febrero/2000
D3	Artículo ¹	Psychotropic Agents. 3.1 4-(4-Substitutedpiperidinyl)-1-(4-fluoroph enyl)-1-butanones with Potent Neuroleptic Activity	13/Marzo/1978

¹ M. SATO ET AL: "Psychotropic Agents. 3.1 4-(4-Substitutedpiperidinyl)-1-(4-fluoroph enyl)-1-butanones with Potent Neuroleptic Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 21, 1978, pages 1116-1120
Expediente 10 035 578 1er Art 45

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0008013&KC=&FT=E&locale=en_EP, divulga (abstract) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como agonistas de actividad del receptor ORL-1, como analgésico o similares en mamíferos.

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0006545&KC=&FT=E&locale=en_EP, divulga (resumen) compuestos de fórmula (I) y su uso como inhibidor del receptor de nociceptina ORL-1, útiles en el tratamiento de dolor, ansiedad, asma, depresión y abuso de alcohol.



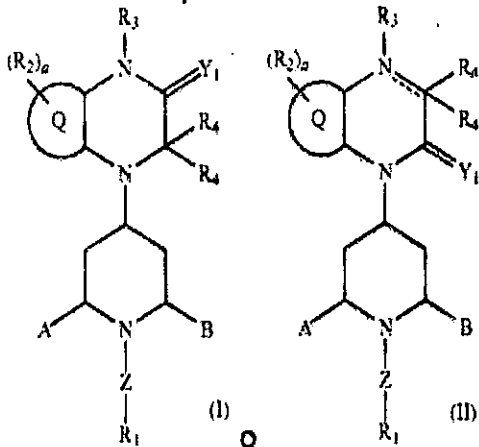
D3: (folios 622 y 623), divulga (folio 622) compuestos 1-(4-fluorofenil)-4-(1-piperidinil-1-butanonas sustituidas con benzimidazol, benzotriazol o quinoxalina en la posición 4 del anillo de piperidina utilizados como neurolépticos, utilizados en desórdenes psíquicos.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1:

La Reivindicación 1 consiste un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (II):



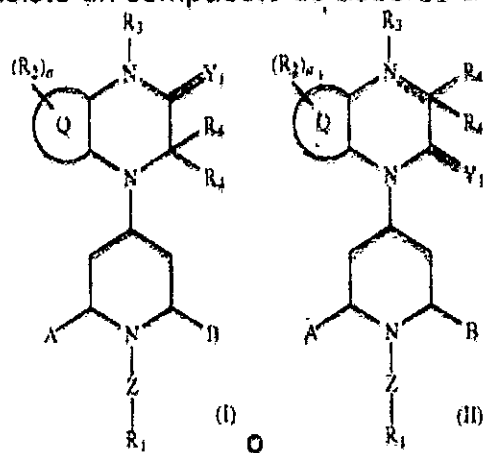
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (II):	(Ejemplo 9) (página 1, líneas 5-10, Reivindicación 1 y ejemplo 9)	(página 54, penúltimo compuesto de arriba hacia abajo) (página 7, línea 23 a página 8 línea 3 y Reivindicación 1)

con un anillo quinoxalina, ya que divulga compuestos de fórmula (I), en cuya estructura particularmente se encuentran compuestos con el grupo farmacofórico de quinoxalina (ver D2: página 54, penúltimo compuesto de arriba hacia abajo), que son útiles en el tratamiento del dolor, ansiedad, asma, depresión y abuso de alcohol por su acción sobre el receptor de nocioceptina ORL-1.

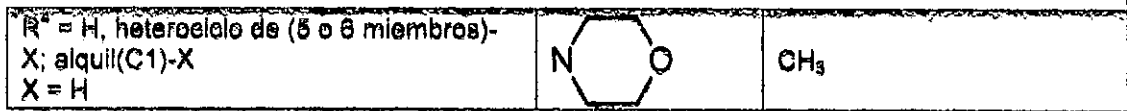
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido modificar los compuestos con actividad como agonistas de actividad del receptor ORL1, útiles como analgésicos divulgados en D1, con las enseñanzas de D2, para así llegar al objeto de la presente invención, por lo cual se considera obvia.

La Reivindicación 2 consiste un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (II):



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (II): (I) (II)	(Ejemplo 9) (página 1, líneas 5-10, Reivindicación 1 y ejemplo 9)	(Folio 623, Compuesto 27)
Anillo de Quinoxalina en donde Y ₁ es O y R ₄ es alquil(C1)-X X es H	No menciona	
a = 0	0	0
A y B = H	H	H
Z = alquilo C ₁ sustituido por dos R ₁ R ₁ = fenilo sustituido con R ₇ y/o cicloalquenilo C ₇ . R ₇ = Halo		No menciona



Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 2 porque divulgan compuestos con actividad como agonistas de actividad del receptor ORL1, como analgésico o similares en mamíferos y compuestos 1-(4-fluorofenil)-4-(1-piperidinil-1-butanonas sustituidas con benzimidazol, benzotriazol o quinoxalina en la posición 4 del anillo de piperidina utilizados como neurolépticos, utilizados en desórdenes psíquicos (D1: página 1, líneas 5-10; Reivindicación 1; y ejemplo 9. D3: folios 622 y 623).

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 2 y los compuestos de D1, consiste en que el anillo formado en el grupo farmacóforo es un anillo del tipo derivado de quinoxalina.

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 2 y los compuestos de D3, consiste la sustitución en el cuarto carbono de la cadena, particularmente con una cetona en dicho cuarto carbono.

Esta diferencia (anillo del tipo derivado de quinoxalina) no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (I) o (II) reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el Problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar los compuestos de fórmula (I) que son agonistas de actividad del receptor ORL-1 y que son usados como analgésicos en mamíferos, divulgados en D1, particularmente para formar un anillo tipo quinoxalina sustituida.

Sin embargo, D3 ya sugería dicha modificación para la formación de un compuesto con un anillo quinoxalina, ya que divulga compuestos que específicamente comprenden en su núcleo central una quinoxalina sustituida con 1-(4-fluorofenil)-4-(1-piperidinil-1-butanonas (ver D3: folio 623, ejemplo 27), que son usados en trastornos psicotrópicos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido modificar los compuestos con actividad como agonistas de actividad del receptor ORL1, útiles como analgésicos divulgados en D1, con las enseñanzas de D3, para así llegar al objeto de la presente invención, por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

Las Reivindicaciones 1 y 2 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 33 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0008013	1 – 33	Nivel Inventivo
D2	WO0006545	1 – 33	Nivel Inventivo
D3	M. SATO ET AL	1 – 33	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
23 OCT. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

- (28) T. Förster, *Ann. Phys. (Leipzig)*, **2**, 55 (1948).
- (29) P. W. Schiller in "Biochemical Fluorescence: Concepts", Vol. 1, R. F. Chen and H. Edelhoch, Ed., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1975, pp 285-303.
- (30) P. W. Schiller, *Can. J. Biochem.*, **55**, 75 (1977).
- (31) R. E. Dale and J. Eisinger in ref 29, pp 115-284.
- (32) E. Haas, E. Katchalski-Katzir, and I. Z. Steinberg, private communication.
- (33) C. B. Pert, A. Pert, J.-K. Chang, and B. T. W. Fong, *Science*, **194**, 330 (1976).
- (34) A. R. Day, M. Lujan, W. L. Dewey, L. S. Harris, J. A. Radding, and J. R. Freer, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **14**, 597 (1976).
- (35) C. R. Beddell, R. B. Clark, G. W. Hardy, L. A. Lowe, F. B. Ubatuba, J. R. Vane, S. Wilkinson, K.-J. Chang, P. Cuatrecasas, and R. J. Miller, *Proc. R. Soc. London, Ser. B*, **198**, 249 (1977).
- (36) L. Terenius, A. Wahlström, G. Lindeberg, S. Karlsson, and U. Ragnarsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **71**, 175 (1976).
- (37) D. H. Coy, A. J. Kastin, A. W. Schally, O. Morin, N. G. Caron, F. Labrie, J. M. Walker, R. Fertel, G. G. Berntson, and C. A. Sandman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **73**, 632 (1976).
- (38) D. Roemer, H. H. Buescher, R. C. Hill, J. Pless, W. Bauer, F. Cardinaux, A. Closse, D. Hauser, and R. Hugenin, *Nature (London)*, **268**, 547 (1977).
- (39) C. B. Pert, D. L. Bowie, B. T. W. Fong, and J.-K. Chang in "Opiates and Endogenous Opioid Peptides", H. W. Kosterlitz, Ed., North-Holland Publishing Co., Amsterdam/New York/Oxford, 1976, pp 79-85.
- (40) C. Humblot and J. L. DeCoen in "Peptides, Proceedings of the Fifth American Peptide Symposium", M. Goodman and J. Meienhofer, Ed., Wiley, New York, N.Y., 1977, pp 88-91.
- (41) M. Anteunis, A. K. Lala, C. Garbay-Jaureguiberry, and B. P. Roques, *Biochemistry*, **16**, 1462 (1977).
- (42) H. E. Bleich, A. R. Day, R. J. Freer, and J. A. Glasel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **74**, 592 (1977).
- (43) G. D. Smith and J. F. Griffin, personal communication.
- (44) J. Eisinger, *Biochemistry*, **8**, 3902 (1969).
- (45) M. C. Fournie-Zaluski, T. Prange, C. Pascard, and B. P. Roques, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **79**, 1199 (1977).
- (46) P. W. Schiller, S. Natarajan, and M. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, in press.
- (47) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149 (1963).
- (48) R. Schwyzler, P. Sieber, and H. Kappeler, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 2622 (1959).
- (49) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 304 (1964).
- (50) G. R. Marshall, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2**, 48 (1968).
- (51) S. Sakakibara in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins", B. Weinstein, Ed., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1971, pp 51-84.
- (52) H. Matsubara and R. M. Sasaki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **35**, 175 (1969).
- (53) G. W. Pasternak, H. A. Wilson, and S. H. Snyder, *Mol. Pharmacol.*, **11**, 340 (1975).
- (54) R. F. Chen, *Anal. Lett.*, **1**, 35 (1967).
- (55) J. Eisinger, B. Feuer, and A. A. Lamola, *Biochemistry*, **8**, 3908 (1969).

Psychotropic Agents. 3.¹ 4-(4-Substituted piperidinyl)-1-(4-fluorophenyl)-1-butanones with Potent Neuroleptic Activity

Makoto Sato,* Masahiro Arimoto, Katsujiro Ueno,

Laboratory of Medicinal Chemistry

Hiroshi Kojima, Terukiyo Yamasaki, Takeo Sakurai, and Akira Kasahara

Laboratory of Pharmacology, Research Institute, Daiichi Seiyaku Company, Ltd., Tokyo, Japan. Received March 13, 1978

A series of 1-(4-fluorophenyl)-4-(1-piperidinyl)-1-butanones substituted with benzimidazole, benzotriazole, or quinoxaline at the 4 position of the piperidine ring was synthesized and subjected to neuroleptic tests. Neuroleptic activities of several compounds were comparable to those of haloperidol. In particular, 4-[4-(2,3-dihydro-2-thioxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1-(4-fluorophenyl)-1-butanone (10) was characterized by having a potent neuroleptic activity with less liability to the extrapyramidal side effect.

Haloperidol,² which is the prototype of a series of chemically related butyrophenones, has been used widely in the therapy of psychic disorder, especially of schizophrenia. Two members of this series, spiroperidol and benperidol,² are the most potent neuroleptics known at the present time. In the previous paper,¹ we described that some modification of the side chain of haloperidol or benperidol lowered neuroleptic activity of the parent drugs. In the present study, 1-(4-fluorophenyl)-4-(1-piperidinyl)-1-butanones substituted with benzimidazole, benzotriazole, or quinoxaline derivatives at the 4 position of the piperidine ring and related compounds were prepared in order to search for new antipsychotic drugs. The structure-activity relationships of these derivatives are discussed herein and pharmacological properties of two selected compounds are described.

Chemistry. Various butanone derivatives (4-28) and 1,1-diphenylbutane derivatives (30-33) were synthesized by the general route outlined in Scheme I and listed in Table I. An intermediate, *o*-phenylenediamine (3), was prepared by reaction of 4-(2-nitroanilino)piperidine³ (1) with 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolane, followed by catalytic hydrogenation over Raney nickel of

the resulting butanone derivative 2. Cyclization of 3 with carboxylic acids or benzoyl chloride (method A), carbon disulfide (method B), sodium nitrite (method G), and pyruvic acid or oxalic acid (method H) gave benzimidazoles 4-9, benzimidazolinethione (10), benzotriazole (26), and quinoxaline derivatives 27 and 28, respectively. Alkylation of 10 with dimethyl sulfate (method C), alkyl halides (method D), ethylene oxide (method E), or acyl chlorides (method F) gave 11-25 in good yield. 1,1-Diphenylbutanes 30 and 31 were also synthesized from an *o*-phenylenediamine derivative³ 29 as described above (methods A and B), and alkylation of 31 according to methods C and E gave 2-(alkylthio)benzimidazole derivatives 32 and 33, respectively.

Structure-Activity Relationships. Table I shows experimental results expressed as ED₅₀ values estimated from dose-response curves of the compounds tested. Of the compounds in which alkyl groups were introduced at the 2 position of the benzimidazole ring (4-7), 5 was the most potent in inhibiting SMA and MGT. This compound was almost equally effective to haloperidol, although inhibition of SMA with the former was of shorter duration than that with the latter. Compounds with a phenyl or

Table I. Physical Properties and Pharmacological Activities of 4-(4-Substituted piperidiny)-1-(4-fluorophenyl)-1-butanones and Related Compounds

compd no.	R	mp, °C	yield, %	method	recrystn solvent	formula	ED ₅₀ , mg/kg po	SMA test	MGT test
4	H	94-95.5	57.9	A	Et ₂ O	C ₂₁ H ₂₃ FN ₃ O	4.7 (2.5-8.9) ^a		> 3
5	CH ₃	79-81.5	58.9	A	Et ₂ O	C ₂₂ H ₂₅ FN ₃ O	0.85 (0.4-1.7)		0.81 (0.36-1.80)
6	C ₂ H ₅	221-225 dec	48.5	A	Et ₂ O-Me ₂ CO	C ₂₄ H ₂₉ FN ₃ O	9.1 (5-16)		> 3
7	n-C ₄ H ₉	248-251	33.7	A	EtOH	C ₂₈ H ₃₇ FN ₃ O	14 (8-23)		> 3
8	C ₆ H ₅	265-267 dec	42.3	A	EtOH-Me ₂ CO	C ₃₂ H ₃₉ FN ₃ O	18 (11-29)		> 3
9	CF ₃	85.5-86	71.5	A	Et ₂ O-n-C ₆ H ₁₄	C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₃ O	> 40		NT ^b
11	SC ₂ H ₅	98-98.5	68.9	C	EtOH	C ₂₃ H ₂₇ FN ₃ OS	6.2 (3.0-12)		0.68 (0.41-1.2)
12	SC ₄ H ₉	210-211 dec	44.6	C	MeOH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₃ OS	5.0 (2.8-9.0)		> 3
13	SCH(CH ₃) ₂	222-224.5 dec	46.5	D	EtOH-CHCl ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₃ OS	4.4 (1.8-11)		1.6 (1.1-2.2)
14	S(CH ₃) ₂ OH	102-103	48.3	E	Me ₂ CO-Et ₂ O	C ₂₇ H ₃₁ FN ₃ OS	6.9 (3.5-14)		> 3
15	S(CH ₃) ₂ CO-C ₆ H ₄ -p-F	137-139	38.2	D	CHCl ₃ -Et ₂ O	C ₃₇ H ₃₅ FN ₃ O ₂ S	14 (9.3-21)		> 3
16	SCH ₂ CO-C ₆ H ₄ -p-Cl	68-70	54.9	D	C ₆ H ₆	C ₃₀ H ₂₇ ClFN ₃ O ₂ S	5.0 (3.5-7.1)		1.6 (1.0-2.5)
17	SCH ₂ -C ₆ H ₅	124-126	67.4	D	Et ₂ O	C ₂₉ H ₂₇ FN ₃ OS	1.3 (0.76-2.3)		0.76 (0.52-1.1)
18	SCH ₂ C≡CH	156-158 dec	61.4	D	EtOH-Me ₂ CO	C ₂₇ H ₂₅ FN ₃ OS	1.2 (0.55-2.7)		0.74 (0.50-1.1)
19	SCH ₂ COOC ₂ H ₅	217-218 dec	67.9	D	CHCl ₃ -EtOH	C ₂₉ H ₂₉ FN ₃ OS	> 40		NT
20	S-C ₆ H ₄ -o-NO ₂	124-127	26.0	D	EtOH	C ₂₉ H ₂₇ FN ₃ O ₂ S	11 (6.6-19)		NT
21	SCOC ₂ H ₅	108-109	54.3	F	Et ₂ O-n-C ₆ H ₁₄	C ₂₇ H ₂₇ FN ₃ O ₂ S	0.36 (0.17-0.77)		0.65 (0.48-0.90)
22	SCO(CH ₃) ₂ CH ₃	205-208 dec	59.9	F	MeOH	C ₂₉ H ₂₉ FN ₃ O ₂ S	1.0 (0.57-1.8)		1.1 (0.80-1.5)
23	SCO-C ₆ H ₄ -p-Cl	221-225 dec	64.8	F	MeOH-C ₆ H ₆	C ₃₇ H ₃₅ ClFN ₃ O ₂ S	0.96 (0.34-2.7)		0.83 (0.64-1.1)
10	H	201-203	74.5	B	Me ₂ CO	C ₂₃ H ₂₇ FN ₃ OS	0.60 (0.35-1.02)		0.55 (0.41-0.74)
24	CH ₃	269-271 dec	5.4	C	CHCl ₃ -EtOH	C ₂₃ H ₂₇ FN ₃ OS	0.54 (0.22-1.35)		NT
25	CH ₃ CH=CH ₂	214.5-216 dec	40.0	D	dioxane-Et ₂ O	C ₂₅ H ₂₇ FN ₃ OS	0.87 (0.48-1.6)		NT
26	-N=	102-103	70.1	G	CHCl ₃ -Et ₂ O-n-C ₆ H ₁₄	C ₂₃ H ₂₇ FN ₃ O	33 (19-59)		NT
27	-COC(CH ₃)=	136-137	41.9	H	Me ₂ CO-n-C ₆ H ₁₄	C ₂₅ H ₂₇ FN ₃ O	14.1 (8.8-22.6)		> 3
28	-COC(OH)=	264-269 dec	34.1	H	H ₂ O-MeOH	C ₂₅ H ₂₇ FN ₃ O ₂ ·CH ₃ COOH ^d	> 40		> 3
30	CH ₃	125-126.5	40.4	A	Et ₂ O	C ₂₃ H ₂₇ FN ₃ O	~40		> 3
31	SH (thione)	224-227	63.2	B	Et ₂ O	C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₃ S	20 (13-20)		1.0 (0.67-1.49)
32	SCH ₃	110.5-111.5	56.3	C	Et ₂ O-n-C ₆ H ₁₄	C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₃ S	13 (7.4-24)		2.4 (1.7-3.5)
33	S(CH ₃) ₂ OH	146-147	70.4	E	CHCl ₃ -Et ₂ O	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₃ OS	~40		> 3
haloperidol ^e							0.80 (0.43-1.5)		0.32 (0.28-0.37)
pimozide ^f							0.56 (0.35-0.91)		0.63 (0.36-1.13)
							7.4 (4-14)		1.1 (0.76-1.5)

^a Figures in parentheses indicate 95% fiducial limits. ^b NT = not tested. ^c C: calcd, 59.05; found, 58.55. ^d C: calcd, 63.95; found, 63.35. ^e Haloperidol was kindly donated from Janssen Pharmaceutica. ^f Benperidol (mp 170-171 °C) and pimozide (mp 216.5-219 °C) were synthesized in our Institute for experimental use.