



No. 10-066630- -00008-0000

Fecha: 2013-01-17 16:10:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

As. 113.938

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **10 066 630**– solicitud de patente de invención a favor de **DONG-A PHARMACEUTICAL. CO., LTD** Título **NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1,3-DIHIDRO-5-ISOBENZOFURANCARBONITRILO Y COMPOSICIÓN FARMACEUTICA DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PREMATURA.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 18708 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 23 de Octubre de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por dieciocho (18) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

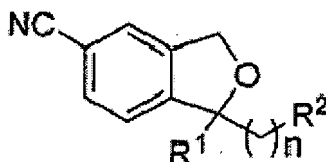
En lo que se refiere a la objeción de excepción a la patentabilidad citada por su Despacho sobre la reivindicación 20, nos permitimos informar al señor Examinador que dicha reivindicación fue eliminada del pliego reivindicatorio.

En primera medida queremos expresar que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada de forma tal que se ha realizado una restricción bastante razonable de las enseñanzas de

la descripción al reducirse considerablemente los posibles sustituyentes de los radicales R^1 y R^2 , de la siguiente manera,

1. Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde R^1 es un fenilo, un fenilo sustituido con alquiloxi C_1-C_6 , un fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , un fenilo sustituido con dialquilamino C_1-C_6 , un fenilo sustituido con halógeno o un tienilo;

R^2 es uno seleccionado del grupo conformado por dialquilamino C_1-C_6 , pirazolilo e imidazolilo, pero excluyendo el dialquilamino C_1-C_6 si R^1 es un fenilo sustituido con halógeno; y

n es un número entero de 1 a 3.

De esta manera, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción, por la cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Ahora bien, teniendo en cuenta las modificaciones sobre la nueva reivindicación 1 previamente expuestas damos por superadas la objeción de novedad emitida por el señor Examinador en relación con los documentos D1 a D4, pues ninguna de las referencias en cuestión revela la fórmula 1 con los patrones de sustitución actualmente reivindicados.

En cuanto a la objeción de nivel inventivo basada en la referencia **D5 (International Journal of Impotence Research (2002) 14, 502-505)**, nos permitimos brindar los argumentos mediante los cuales defendemos dicho aspecto de la presente invención, tomando como aspecto central el efecto superior mostrado por los compuestos reivindicados, en comparación con el Citalopram, en el tratamiento de la eyaculación precoz.

De esta manera, nos permitimos incluir la información contenida en la Tabla 3 de la descripción en una nueva tabla que facilita la interpretación de dichos resultados, en donde, se cambió la relación de número de animales que presentan respuesta/total de animales evaluados por la relación de número de animales evaluados que no mostraron respuesta eyaculatoria durante 30 minutos/total de animales evaluados. Así, se logra una interpretación más clara del efecto superior de los compuestos de la presente invención, tal como se evidencia a continuación,

	# de animales evaluados	# de animales evaluados que nos mostraron respuesta eyaculatoria durante 30 minutos	Relación de animales evaluados que no mostraron respuesta eyaculatoria durante 30 minutos sobre total de animales evaluados (%)
Control (Citalopram)	7	0	0
Ejemplo 1	9	4	44.5
Ejemplo 2	9	9	100
Ejemplo 3	6	5	83.3
Ejemplo 4	9	5	55.6
Ejemplo 5	7	4	57.2
Ejemplo 6	7	3	42.9
Ejemplo 7	9	4	44.5
Ejemplo 8	9	5	55.6
Ejemplo 9	7	3	42.9
Ejemplo 10	9	5	55.6
Ejemplo 11	7	4	57.2
Ejemplo 12	9	5	55.6
Ejemplo 13	6	5	83.3
Ejemplo 14	7	4	57.2
Ejemplo 15	9	5	55.6
Ejemplo 16	9	5	55.6
Ejemplo 17	6	3	50.0
Ejemplo 18	7	4	57.2
Ejemplo 19	9	4	44.5
Ejemplo 20	7	4	57.2
Ejemplo 21	7	3	42.9
Ejemplo 22	7	4	57.2
Ejemplo 23	7	3	42.9
Ejemplo 24	7	4	57.2

Ejemplo 25	9	5	55.6
Ejemplo 26	7	3	42.9
Ejemplo 27	7	4	57.2
Ejemplo 28	7	4	57.2
Ejemplo 29	9	4	44.5
Ejemplo 30	7	4	57.2
Ejemplo 31	9	6	66.7
Ejemplo 32	9	5	55.6
Ejemplo 33	7	4	57.2
Ejemplo 34	9	5	55.6
Ejemplo 35	9	9	100
Ejemplo 36	6	4	66.7
Ejemplo 37	7	3	42.9
Ejemplo 38	7	3	42.9
Ejemplo 39	9	4	44.5
Ejemplo 40	9	6	66.7
Ejemplo 41	7	6	85.7
Ejemplo 42	9	5	55.6
Ejemplo 43	7	4	57.2
Ejemplo 44	7	3	42.9
Ejemplo 45	9	7	77.8
Ejemplo 46	7	7	100
Ejemplo 47	7	3	42.9
Ejemplo 48	7	4	57.2
Ejemplo 49	9	4	44.5
Ejemplo 50	7	4	57.2
Ejemplo 51	7	3	42.9
Ejemplo 52	7	4	57.2
Ejemplo 53	9	5	55.6
Ejemplo 54	9	4	44.5
Ejemplo 55	7	3	42.9
Ejemplo 56	6	4	66.7
Ejemplo 57	9	5	55.6
Ejemplo 58	9	5	55.6
Ejemplo 59	7	4	57.2
Ejemplo 60	9	5	55.6
Ejemplo 61	7	4	57.2
Ejemplo 62	7	3	42.9

Ejemplo 63	7	4	57.2
Ejemplo 64	7	3	42.9
Ejemplo 65	9	4	44.5
Ejemplo 66	7	3	42.9
Ejemplo 67	7	4	57.2
Ejemplo 68	9	5	55.6

Así las cosas, el señor Examinador puede notar que los modelos animales a los cuales se les administró el compuesto revelado por la referencia D5, citalopram, mostraron respuesta eyaculatoria en todos los casos dentro del lapso de 30 minutos, por lo cual la relación expresada como número de animales evaluados que no mostraron respuesta eyaculatoria durante 30 minutos sobre total de animales evaluados es equivalente a 0, siendo este último un resultado que dista considerablemente de los resultados obtenidos mediante la aplicación de los compuestos reivindicados por la presente solicitud.

Al respecto, deseamos resaltar que de acuerdo con la tabla previamente expuesta, los compuestos de la presente invención mostraron que en promedio más del 50% de los animales evaluados se caracterizaron por no presentar respuesta eyaculatoria durante los 30 minutos contemplados, en donde específicamente, 296 animales de los 527 objeto del estudio (56,2%) no presentaron respuesta eyaculatoria en el lapso de tiempo definido, lo cual en definitiva respalda la superioridad de los compuestos de la presente invención sobre el compuesto citalopram ya conocido en el arte previo, siendo este último mediante el cual el señor Examinador afecta el nivel inventivo de la solicitud objeto del presente expediente.

En este orden de ideas, al tener en cuenta que ninguno de los compuestos reivindicados presentó una relación de animales evaluados que no mostraron respuesta eyaculatoria durante 30 minutos/total de animales evaluados equivalente a 0%, como si fue el caso del citalopram, es claro que los inventores de los compuestos reivindicados encontraron de manera sorprendente que dichos compuestos presentan una actividad rotundamente superior que debe ser considerada como una mejora sobre el arte previo, sustentando así el nivel inventivo de la presente solicitud.

Ahora bien, con el ánimo de complementar la información que respalda la superioridad de la presente invención en relación con la molécula de citalopram, nos permitimos brindar un análisis de los resultados del ejemplo 2, en donde se realizó una evaluación del

parámetro farmacocinético vida media de eliminación tanto de los compuestos reivindicados como del citalopram.

	Citalopram	Ej. 2	Ej. 35	Ej. 40	Ej. 45
$T_{1/2}$ (hora)	3.24	1.28	3.51	1.26	1.06
T_{max} (hora)	0.33	0.33	0.25	0.25	0.25

De esta manera, el señor Examinador puede observar que a pesar de que los compuestos de los ejemplos 2, 35, 40, 45 y el citalopram presentan tiempos similares para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}), los compuestos de la presente invención presentan un tiempo de vida ($T_{1/2}$) media tres veces menor en comparación con el citalopram, lo que indica que dichos compuestos son rápidamente absorbidos y excretados del organismo, razón por la cual presentan un menor riesgo de incidencia de los efectos secundarios y, en consecuencia una seguridad mejorada.

Por otra parte, el ejemplo 4 de la presente solicitud contiene información relacionada con la evaluación de la seguridad de los compuestos de la presente invención en comparación con el compuesto citalopram, en donde dicha evaluación se encuentra dirigida puntualmente a un ensayo de toxicidad aguda, que resume sus resultados a continuación,

Vía	Citalopram (Dosis letal)		Ej. 2 (Dosis letal)		Ej. 35 (Dosis letal)		Ej. 40 (Dosis letal)		Ej. 45 (Dosis letal)	
	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho	hembra	macho
IV	30	30	<u>70</u>	<u>70</u>	50	50	50	50	50	50
Oral	650	650	<u>1000</u>	<u>1000</u>	1000	1000	800	800	1000	1000

Así, se estableció que la dosis mínima letal requerida de los compuestos de los ejemplos 2, 35, 40 y 45 fue mayor que la requerida por el compuesto de control, citalopram, lo cual implica que los compuestos de la presente invención presentan una mayor seguridad en comparación con la molécula de citalopram descrita por la referencia D5, siendo lo anterior un aspecto fundamental para la terapéutica.

Adicionalmente, con el fin de complementar la información toxicológica de los compuestos reivindicados, en el ejemplo 5 de la descripción se realiza un análisis de los resultados de un ensayo de cardiotoxicidad comparativo frente al compuesto citalopram, encontrándose que los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} contundentemente

mayor, lo cual implica que la actividad de inhibición del canal de potasio debido a los compuestos reivindicados es muy baja, y por ende presentan un potencial cardiotóxico pequeño que los hace altamente seguros. Lo anterior se encuentra resumido a continuación, en donde particularmente se resalta que la IC₅₀ del compuesto del ejemplo 2 es cuatro veces superior a la del citalopram,

Compuestos	Resultados (IC ₅₀ , µM)
Citalopram	4.9
<u>Ej. 2</u>	<u>19.4</u>
Ej. 35	12.2
Ej. 40	8.7
Ej. 45	10.6

De manera similar, nos permitimos incluir los resultados del ejemplo 6 el cual corresponde a una evaluación del efecto mutagénico de los compuestos reivindicados, mediante la aplicación del ensayo de Ames y la prueba de aberración cromosómica. Al respecto, se obtuvieron los siguientes resultados,

Prueba	Cepas para pruebas	Concentración	Resultados
Prueba de Ames	Cinco cepas (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537, E.coli WP2 uvrA)	8, 40, 200, 1000, 2500, 5000µ /placa (en presencia/ausencia de un sistema de activación metabólica)	negativo
Prueba de aberración de cromosoma	Célula CHL (Pulmón de Hámster Chino)	75, 150, 300 µg/ml (en ausencia de un sistema de activación metabólica)	negativo

Así, los inventores concluyeron que los compuestos reivindicados presentan amplia seguridad en términos de estudios toxicológicos especiales, es decir, mutagénicos, lo cual los hace adecuados para su aplicación en humanos, en contraste con la molécula de control, que de acuerdo a la información manejada por el solicitante resultó positivo en dichos ensayos.

En este orden de ideas, consideramos que la presente solicitud contiene la información requerida para demostrar que los compuestos reivindicados presentan efectos sorprendentes al ser comparados con el compuesto revelado por la referencia D5,

citalopram, lo cual corresponde a un claro indicio de las ventajas derivadas de dichos compuestos, y por tanto de su nivel inventivo.

Por tanto, es claro que a partir de la referencia D5 no es posible esperar los efectos sorprendentes de los compuestos acá reivindicados, pues como ya fue expuesto, dichos compuestos presentan efectos superiores al citalopram en términos de efectividad y seguridad.

Además, es evidente que el señor Examinador no presentó argumentos sustentados acerca de cómo el normalmente versado en la materia podría llevar a cabo modificaciones estructurales sobre la molécula de citalopram para obtener los compuestos reivindicados en espera de alcanzar las mejoras terapéuticas previamente evidenciadas, por lo que consideramos que durante el Examen de Patentabilidad se llevó a cabo un análisis influenciado por el conocimiento previo de la invención, pues en definitiva D5 no brinda las herramientas para definir los patrones de sustitución específicos encontrados en la formula I.

Al respecto, consideramos que asumir que D5 podría sugerir al normalmente versado en la materia como modificar la molécula revelada para obtener mejores efectos terapéuticos no tiene sentido alguno, toda vez que D5 se encuentra revelando un estudio clínico que defiende la utilidad del citalopram en el tratamiento de la eyaculación precoz, y no contempla en su contenido una sugerencia para la implementación de análisis de relación estructura actividad.

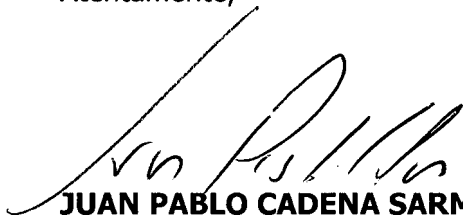
En conclusión, consideramos que el señor Examinador falló en brindar los argumentos que expliquen la forma en la cual el normalmente versado en la materia habría realizado la selección puntual de los patrones de sustitución en la presente invención a partir de D5, que lo condujera a la obtención de compuestos con los efectos superiores ya expuestos, por lo que solicitamos respetuosamente el retiro de la objeción al respecto y, por tanto, la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

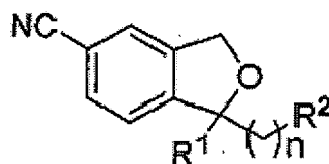
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde R^1 es un fenilo, un fenilo sustituido con alquiloxi C_1-C_6 , un fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , un fenilo sustituido con dialquilamino C_1-C_6 , un fenilo sustituido con halógeno o un tienilo;

R^2 es uno seleccionado del grupo conformado por dialquilamino C_1-C_6 , pirazolilo e imidazolilo, pero excluyendo el dialquilamino C_1-C_6 si R^1 es un fenilo sustituido con halógeno; y

n es un número entero de 1 a 3.

2. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un fenilo.
3. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un fenilo sustituido con alquiloxi C_1-C_6 .
4. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el fenilo sustituido con alquiloxi C_1-C_6 en R^1 es metoxifenilo.
5. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde,

R^2 es uno seleccionado del grupo conformado por dimetilamino, pirazolilo, e imidazolilo.

6. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 .

01

7. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el fenilo sustituido con alquilo C₁-C₆ en R¹ es toloilo.
8. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es un fenilo sustituido con dialquilamino C₁-C₆.
9. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el fenilo sustituido con dialquilamino C₁-C₆ en R¹ es dimetilaminofenilo.
10. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9, en donde,

R² es uno seleccionado del grupo conformado por dimetilamino, pirazolilo, e imidazolilo.
11. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es tienilo.
12. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde,

R² es uno seleccionado del grupo conformado por dimetilamino, pirazolilo, e imidazolilo.
13. El derivado representado por la Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es un fenilo sustituido con halógeno; y

R² es uno seleccionado del grupo conformado por pirazolilo e imidazolilo.
14. El derivado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal está formada con ácido clorhídrico o ácido oxálico.
15. El derivado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste de los siguientes compuestos:

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;
clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-fenil-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-fenil-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(4-tolil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo oxalato;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(dimetilamino) propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo
oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(dimetilamino)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(dimetilamino)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo
oxalato;

clorhidrato de 1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1-(2-tienil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

13

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(imidazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(imidazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{3-(pirazol-1-il)propil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo;

1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo; y

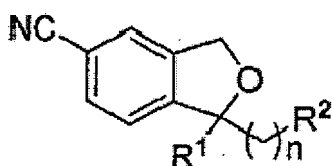
clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-1-{2-(pirazol-1-il)etil}-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

16. Una composición farmacéutica que comprende el derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
17. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir la eyaculación prematura que comprende el derivado representado por la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

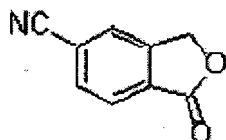
18. Un proceso para preparar el derivado como se reivindica la reivindicación 1, en donde el proceso comprende:

- 1) preparar un compuesto de la Fórmula 3 haciendo reaccionar el compuesto 5-cianoftalimida de la Fórmula 2 con R^1MgBr (etapa 1);
- 2) preparar un compuesto de la Fórmula 4 mediante reacción por reducción del compuesto de la Fórmula 3 (etapa 2);
- 3) preparar un compuesto de la Fórmula 5 mediante reacción por ciclación del compuesto de la Fórmula 4 (etapa 3);
- 4) preparar un compuesto de la Fórmula 6 introduciendo un grupo alquilo en posición 1 del compuesto de la Fórmula 5 (etapa 4);
- 5) preparar un compuesto de la Fórmula 7 desprotegiendo el compuesto de la Fórmula 6 (etapa 5);
- 6) preparar un compuesto de la Fórmula 8 haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula 7 con metanosulfonilcloruro (etapa 6);
- 7) preparar un compuesto de la Fórmula 1 mediante reacción por sustitución del compuesto de la Fórmula 8 con un grupo R^2 y reacción por saltación (etapa 7):

[Fórmula 1]

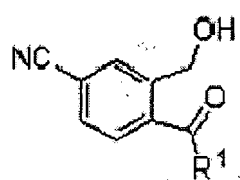


[Fórmula 2]

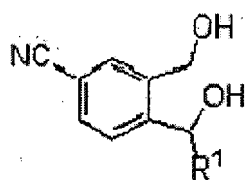


17

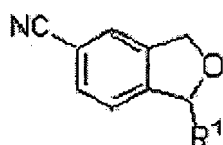
[Fórmula 3]



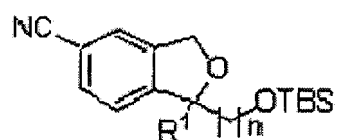
[Fórmula 4]



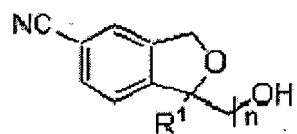
[Fórmula 5]



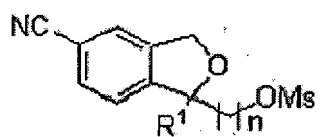
[Fórmula 6]



[Fórmula 7]



[Fórmula 8]



En donde, R^1 , R^2 y n son los mismos definidos en la reivindicación 1, y TBS es terc-butildimetilsililo.