

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE www.cavelier.com
E-MAIL cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTÁ 8 COLO

117
TELEFONO (57) (1) 347 3611

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 2 7 3170

Radicación: 03070990 00000001

Fecha (HUB) 2004-05-27 17:03:56

Trámite 011 PCT-PATENT 379 PAGE NÚM 530 PETICION

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Co
E S D

Trámite 011
Evento 379
Actuación 538

Referencia Expediente No 03 078 990
Asunto Solicitud de patente para AMIDAS DE ACIDO
BENZOFURAN-2-CARBOXILICO SUSTITUIDAS
Solicitante MERCK PATENT GMBH
Fecha solicitud 9 de septiembre de 2003

1 Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No 04 - 32,890 por valor de \$177 000 00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la Resolución No 37323 del 30 de diciembre de 2003

2 Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud

Bogotá, 27 MAYO 2004
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

COLO 09266-841-006-8
JGG/JGG/ID-000359/WPCL9266

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83878398 00000001 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-03-27 17:03:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 32 890
FECHA ABRIL 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

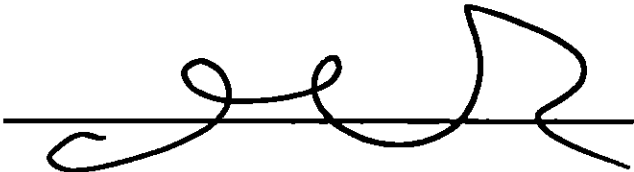
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20349022	26/04/2004	14 668 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	177 000 00
		TOTAL	\$ 177 000 00

SOM: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Cblo 09266.841-006-8

119

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-78990

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

– PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No

535, DE FECHA 30 DE DICIEMBRE DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL 26 DE MARZO DE 2004

NOTA Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI _____

NO ☒ _____

United States Patent [19]
Böttcher et al.

US005532241A

[11] Patent Number 5,532,241
[45] Date of Patent Jul. 2, 1996

[54] PIPERIDINES AND PIPERAZINES

94/13659 6/1994 WIPO

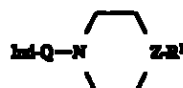
[75] Inventors Henning Böttcher Darmstadt;
Christoph Seyfried,
Seebeln-Jugenheim, Gerd Hartmann,
Hartmut Greiner both of Darmstadt,
all of Germany

Primary Examiner—Emily Bernhardt
Attorney, Agent, or Firm—Millen, White, Zelazo & Brund
gan

[73] Assignee. Merck Patent Gesellschaft mit
beschränkter Haftung, Darmstadt,
Germany

[57] ABSTRACT

Piperidine and piperazine derivatives of the formula I



wherein

Ind is an indol-3-yl radical which is unsubstituted or
mono- or polysubstituted by OH, OA, CN Hal COR²
or CH₂R²,

R¹ is benzofuran-5-yl or 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl,
chroman-6-yl chroman-4-on-6-yl, 3-chroman-6-yl or
chroman-4-on-6-yl, which is unsubstituted or mono-
substituted by CN CH₂OH, CH₂OA or COR²

Q is C_mH_{2m-1}

N or CR³

A is alkyl having 1-6 C atoms,

Hal is F Cl Br or I,

R² is OH, OA, NH₂, NHA or NA₂,

R³ is H, OH or OA and

m is 2, 3 or 4,

and their physiologically acceptable salts, are active on the
central nervous system.

[21] Appl. No. 314,734

[22] Filed Sep. 28, 1994

[30] Foreign Application Priority Data

Sep. 30, 1993 [DE] Germany 43 33 254.4

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/495; A61K 31/445,
C07D 405/10

[52] U.S. Cl. 514/254; 544/373 546/201

514/323

[58] Field of Search 544/373, 514/254

[56] References Cited

U. S. PATENT DOCUMENTS

5,002,948 3/1991 Parnegaud et al. 544/373
5,242,925 9/1993 Böttcher et al. 514/254
5,418,237 5/1995 Böttcher et al. 514/253

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0490772 6/1992 European Pat. Off.
4127849 2/1993 Germany

17 Claims, No Drawings

11

The following are obtained analogously by amidation of the following carboxylic acids with 2-chloro-1-methylpyridinium methanesulfonate:

from 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperidine

1-[4-(5-carbamoylindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperidine, m.p. 155-157°;

from 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxypiperidine

1-[4-(5-carbamoylindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxypiperidine, m.p. 69° (dec.),

from 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine

1-[4-(5-carbamoylindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine.

Example 4

Analogously to Example 3, starting from 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carboxybenzofuran-5-yl)piperazine reaction with 2-chloro-1-methylpyridinium methanesulfonate gives 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoylbenzofuran-5-yl)piperazine, m.p. 269-272° (hydrochloride).

Example 5

A mixture of 2.6 g of 3-(2-aminoethyl)-5-cyanoindole (obtainable by reaction of 5-cyanoindole with 2-chloroacetyl chloride to give 3-(2-chloroacetyl)-5-cyanindole, subsequent reduction with diborane, reaction with phthalimide and hydrolysis) and one equivalent of 5-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]benzofuran [obtainable by reaction of 2-chloroacetyl chloride with 5-amino-2-benzofuran and subsequent reduction with diborane] in 40 ml of acetone and 40 ml of water is boiled for 20 hours and then worked up in the customary manner. 1-[2-(5-Cyanoindol-3-yl)ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine is obtained.

The following are obtained analogously by reaction of 5-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]benzofuran with 3-(4-aminobutyl)-5-methoxymethylindole.

1-[4-(5-methoxymethylindol-3-yl)butyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine; with 3-(3-aminopropyl)-5-hydroxyindole;

1-[3-(5-hydroxyindol-3-yl)propyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine;

with 3-(2-aminoethyl)-5-methoxyindole:

1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine,

with methyl 3-(3-aminopropyl)-5-indolecarboxylate.

1-[3-(5-methoxycarbonylindol-3-yl)propyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine;

with ethyl 3-(2-aminoethyl)-5-indolecarboxylate.

1-[2-(5-ethoxycarbonylindol-3-yl)ethyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine;

with 3-(4-aminobutyl)-5-fluoroindole:

1-[4-(5-fluoroindol-3-yl)butyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine;

with 3-(3-aminopropyl)-5-cyanoindole:

1-[3-(5-cyanoindol-3-yl)propyl]-4-(benzofuran-5-yl)piperazine.

Example 6

Analogously to Example 5 reaction of 3.2 g of 3-(2-aminoethyl)-5-methoxyindole with 1.3 equivalents of 6-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]chroman [obtainable by reaction

12

of 2-chloroacetyl chloride with 6-aminochroman and subsequent reduction with diborane] gives 1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine.

The following are obtained analogously by reaction of 6-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]chroman with 3-(4-aminobutyl)-5-methoxymethylindole:

1-[4-(5-methoxymethylindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine,

with 3-(3-aminopropyl)-5-hydroxyindole:

1-[3-(5-hydroxyindol-3-yl)propyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

with 3-(2-aminoethyl)-5-methoxyindole:

1-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

with methyl 3-(3-aminopropyl)-5-indolecarboxylate:

1-[3-(5-methoxycarbonylindol-3-yl)propyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

with ethyl 3-(2-aminoethyl)-5-indolecarboxylate.

1-[2-(5-ethoxycarbonylindol-3-yl)ethyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

with 3-(4-aminobutyl)-5-fluoroindole:

1-[4-(5-fluoroindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

with 3-(3-aminopropyl)-5-cyanoindole:

1-[3-(5-cyanoindol-3-yl)propyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine.

Example 7

A solution of 3.9 g of 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperazine in 250 ml of DMF is treated with 1 g of N-methylmorpholine. A solution of one equivalent of tert-butylamine in 5 ml of DMF 1.3 g of 1-hydroxybenzotriazole and a solution of 1.9 g of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride in 20 ml of DMF are added with stirring. The mixture is stirred at room temperature for 16 hours and the filtrate is evaporated. Customary working up gives 1-[4-(5-N-tert-butylcarbamoylindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperazine.

The following are obtained analogously by reaction with tert-butylamine starting

from 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine.

1-[4-(5-N-tert-butylcarbamoylindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;

from 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carboxybenzofuran-5-yl)piperazine

1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-N-tert-butyl-carbamoylbenzofuran-5-yl)piperazine.

Example 8

A mixture of 2.1 g of 1-[4-(5-methoxyindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine [can be prepared according to Example 1], 1.8 g of pyridine hydrochloride and 50 ml of pyridine is boiled for 3 hours. It is cooled and evaporated, and the residue is worked up in the customary manner and gives 1-[4-(5-hydroxyindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine, m.p. 220°-222°.

The following are obtained analogously

from 1-[4-(5-methoxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperazine.

1-[4-(5-hydroxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)piperazine;

15

The following are obtained analogously by esterification of 1-[4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxypiperidine:

1 [4-(5-methoxycarbonylindol-3-yl)butyl]-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-hydroxypiperidine;
of 1 [4-(5-carboxyindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)-piperazine.

1-[4-(5-methoxycarbonylindol-3-yl)butyl]-4-(chroman-6-yl)piperazine;
of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carboxybenzofuran-5-yl)piperazine:

1 [4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-methoxycarbonylbenzofuran-5-yl)piperazine.

Example A

Injection vial

A solution of 100 g of an active ingredient of the formula I and 5 g of disodium hydrogen phosphate in 3 l of double-distilled water is adjusted to pH 6.5 with 2N hydrochloric acid, sterile-filtered, filled into injection vials, lyophilized and sterile-sealed. Each injection vial contains 5 mg of active ingredient.

Example B

Suppositories

A mixture of 20 mg of an active ingredient of the formula I is melted with 100 g of soya lecithin and 1,400 g of cocoa butter, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active ingredient.

Example C

Solution

A solution of 1 g of an active ingredient of the formula I, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride is prepared in 940 ml of double-distilled water. The pH is adjusted to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilized by irradiation. This solution can be used in the form of eyedrops.

Example D

Ointment

500 mg of an active ingredient of the formula I are mixed with 99.5 g of petrolatum jelly under aseptic conditions.

Example E

Tablets

A mixture of 1 kg of active ingredient of the formula I, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is compressed to tablets in conventional manner so that each tablet contains 10 mg of active ingredient.

Example F

Coated tablets

Tablets are formed by compression analogously to Example E and then covered in conventional manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and colo-

16

Example G

Capsules

2 kg of active ingredient of the formula I are filled into hard gelatin capsules in conventional manner so that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

Example H

Ampoules

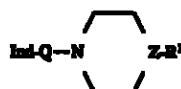
A solution of 1 kg of active ingredient of the formula I in 60 l of double-distilled water is filled into ampoules and lyophilized under aseptic conditions and the ampoules are sealed under sterile conditions. Each ampoule contains 10 mg of active ingredient.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

What is claimed is:

1 A compound according to formula I



wherein

Ind is unsubstituted indol-3-yl, indol-3-yl monosubstituted by OH, OA, CN Hal, COR^2 or CH_2R^2 or indol-3-yl polysubstituted by OH, OA, CN Hal, COR^2 , CH_2R^2 or combinations thereof;

R^1 is benzofuran-5-yl, chroman-4-on-6-yl, 3-chroman-6-yl or chroman-4-on-6-yl, which in each case is unsubstituted or monosubstituted by CN, CH_2OH , CH_2OA or COR^2 .

Q is C_mH_{2m} .

Z is N

A is alkyl having 1-6 C atoms,

Hal is F, Cl, Br or I

R^2 is OH, OA, NH_2 , NHA or NA_2 ,

R^3 is H, OH or OA, and

m is 2, 3 or 4, or

a physiologically acceptable salt thereof

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is.

(a) 1-[4-(5-methoxyindol-3-yl)butyl]-4-(2-hydroxymethylbenzofuran-5-yl)piperazine or a physiologically acceptable salt thereof;

(b) 1 [4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-ethoxycarbonylbenzofuran-5-yl) piperazine or a physiologically acceptable salt thereof; or

(c) 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoylbenzofuran-5-yl) piperazine or a physiologically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1, wherein Ind is unsubstituted indol-3-yl, indol-3-yl monosubstituted by OH, OA, CN Hal, COR^2 or CH_2R^2 or indol-3-yl disubstituted by OH, OA, CN Hal, COR^2 or CH_2R^2 .

4. A compound according to claim 1, wherein Ind is indol-3-yl monosubstituted in the 5-position by OH, OA, CN Hal, COR^2 or CH_2R^2 .

17

5. A compound according to claim 1, wherein Ind is indol-3-yl monosubstituted in the 4-, 6- or 7-position by OH, OA, CN, Hal, COR² or CH₂R²

6. A compound according to claim 1, wherein A is methyl or ethyl

7. A compound according to claim 1, wherein R¹ is benzofuran-5-yl, or chroman-4-on-6-yl which, in each case is unsubstituted or monosubstituted by —CH₂OH, —CONH₂, —CO₂A or —CO₂NHA.

8. A compound according to claim 1 wherein Q is —(CH₂)₄—

9. A compound according to claim 1, wherein Ind is indol-3-yl substituted in the 5-position by OH or OA.

10. A compound according to claim 1 wherein Ind is indol-3-yl substituted in the 5-position by CONH₂ or CN

11. A compound according to claim 1, wherein R¹ is unsubstituted benzofuran-5-yl or benzofuran-5-yl substituted by CN, CH₂OH, CH₂OA or COR²

18

12. A compound according to claim 1, wherein R¹ is chroman-4-on-6-yl.

13. A compound according to claim 1, wherein R¹ is unsubstituted 3-chroman-6-yl or 3-chroman-6-yl substituted by CN, CH₂OH, CH₂OA or COR²

14. A compound according to claim 1, wherein R¹ is unsubstituted chroman-4-on-6-yl or chroman-4-on-6-yl substituted by CN, CH₂OH, CH₂OA or COR²

15. A compound according to claim 1 wherein R¹ is unsubstituted chroman-4-on-6-yl or chroman-4-on-6-yl substituted by CN, CH₂OH, CH₂OA or COR²

16. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A composition according to claim 16, wherein said compound is present in an amount of 0.2–900 mg.

* * * * *

124
D2

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 December 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/72832 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00 (74) Common Representatives: MERCK PATENT GMBH, Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).
- (21) International Application Number: PCT/EP00/04376
- (22) International Filing Date: 16 May 2000 (16.05.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 99109295.8 27 May 1999 (27.05.1999) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK PATENT GMBH (DE/DE); Frankfurter Strasse 230, D-64293 Darmstadt (DE).
- (72) Inventors and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): BARTOSZYK, Gerd (DE/DE) Krummstrasse 57 D-64331 Wehenstadt (DE). SEYFRIED, Christoph (DE/DE) Muthlidenstrasse 6, D-64342 Seelheim (DE). VAN AMSTERDAM, Christoph (DE/DE) Schepp Allee 47 D-64295 Darmstadt (DE). BÖTTCHER, Henning (DE/DE) Theodor-Haus-Strasse 13, D-64287 Darmstadt (DE). SEDMAN, Ewen (GB/GB) The Barley House, Dene Lea, Ropley, Alresford, Hampshire SO24 0BH (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 00/72832 A2

(54) Title: NOVEL USE OF 1-[4-(5-CYANOINDOL-3-YL)BUTYL]-4-(2-CARBAMOYL-BENZOFURAN-5-YL)-PIPERAZINE AND ITS PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine or a physiologically acceptable salt thereof is used for the manufacture of a medicament for the treatment of sub-type anxiety disorders chosen from the sub-types panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia, obsessive-compulsive spectrum disorders, social phobia, posttraumatic stress disorder, acute stress indication or generalized anxiety disorder, bipolar disorders, mania, dementia, substance-related disorders, sexual dysfunctions, eating disorders, obesity, anorexia and fibromyalgia. A preferred salt is 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine hydrochloride.

- 35 -

Patent Claims

- 1 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of sub-type anxiety
5 disorders chosen from the sub-types panic disorder with or without
agoraphobia, agoraphobia obsessive-compulsive spectrum disorders,
social phobia, posttraumatic stress disorder, acute stress indication
and/or generalized-anxiety disorder
- 10 2 Pharmaceutical preparation for the treatment of sub-type anxiety
disorders according to claim 1 characterized in that it contains at least 1-
[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine
or one of its pharmaceutically acceptable salts
- 15 3 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of bipolar disorders
- 20 4 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of mania
- 25 5 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of dementia
- 30 6 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof for the
manufacture of a medicament for the treatment of substance-related
disorders

- 36 -

7 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of sexual dysfunctions

5

8 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of eating disorders,
anorexia or obesity

10

9 Use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-
piperazine or a physiologically acceptable salt thereof, for the
manufacture of a medicament for the treatment of fibromyalgia

15

10 Use according to claim 1 and claims 3 to 9 in which the
pharmacologically acceptable salt is 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-
carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine hydrochloride

20

25

30

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

2020/
Bogotá, D C ,

**Doctor
Emilio Ferrero
Apoderado
MERCK PATENT GMBH**

Oficio N° 4350

REFERENCIA	Radicación	03 78990
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	008

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 03 78990, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica

1 DOCUMENTOS ESTUDIADOS

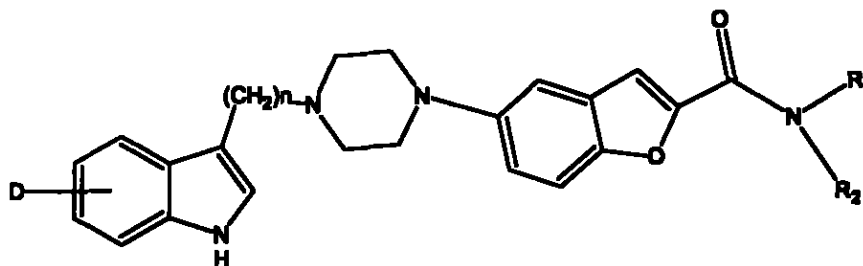
- El petitorio de la solicitud nacional en donde se hace mención al documento de prioridad reivindicado DE10112151 2 de fecha 14/03/2001
- La solicitud internacional que corresponde a CAPITULO II y se encuentra en los folios 12 a 34 y el petitorio PCT que se encuentra en los folios 35 a 40
- El reporte del examen preliminar internacional que consta de 2 páginas que se encuentra en los folios 41 y 42
- El reporte de búsqueda internacional de los folios 43 a 45
- La traducción de la solicitud internacional que consta de un resumen y un capítulo descriptivo y se encuentra en los folios 105 y 46 a 80 respectivamente
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 81 a 97
- El capítulo reivindicatorio conformado por las cláusulas 1 a 14 tal como fue presentado en la solicitud original en fase internacional que se encuentra en los folios 98 a 105
- El primer examen de forma realizado a la solicitud en fase nacional de oficio No 1304, que se encuentra en el folio 116
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 27/05/2004, que se encuentra en los folios 117 y 118

2 OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a un ***"Amidas de ácido benzofuran-2-carboxílico sustituidas"***

- **Reivindicaciones 1 a 5**

Se reivindica un compuesto de fórmula (I) que presenta la fórmula estructural



En particular se reivindican los compuestos

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

(2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

Piperidin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

• Reivindicación 7

Se reivindica un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las cláusulas anteriores que se caracteriza porque

- Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) o sus sales,
- Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), o
- Se transforma opcionalmente uno de los radicales D, R₁ y/o R₂ en otro radical D, R₁ y/o R₂, desdoblando por ejemplo un grupo OA con formación de un grupo OH y/o transformando un grupo CHO en un grupo CN

y/o se convierte una base de la fórmula (I) obtenida tratándola con un ácido en una de sus sales

• Reivindicaciones 8 y 9

Se reivindica un compuesto de la fórmula (I) como se especificó en las cláusulas anteriores, así como sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico que se usan como sustancias activas de medicamentos

Además se reivindican los compuestos de fórmula (I) según las cláusulas anteriores para uso fisiológico como agonistas del receptor 5-HT_{1A} e inhibidores selectivos de la reabsorción de 5-HT

• Reivindicaciones 11, 19 y 20

Se reivindican las sustancias activas para medicamentos de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos, enfermedades psiquiátricas, infartos cerebrales,

isquemia cerebral, estados de ansiedad, entre otros

- **Relvindicación 11**

Se relvindican las preparaciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I), una de sus sales o solvatos aceptables para uso fisiológico

- **Relvindicación 12 a 14**

Se reivindica el uso de compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, sus sales o solvatos aceptables para uso fisiológico para preparar un medicamento con efecto antagónico del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor de la reabsorción de 5-HT

En particular se reivindica el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos, enfermedades psiquiátricas, entre otros

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección A 61 K ³¹/485 de la Clasificación Internacional de Patentes

3 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta el alcance del capítulo reivindicatorio y la definición propuesta para el radical R₁, esta Dependencia se permite formular las siguientes objeciones entorno al lenguaje químico empleado para definir los compuestos que hacen parte de la invención

Con respecto a la connotación que toma el radical R₁ es evidente que cuando se habla de grupos heterocíclicos se está haciendo alusión a diversas clases de radicales que provienen de una amplia gama de compuestos, comprendidos todos en un capítulo aparte de la Química Orgánica que corresponde a los de orden Heterocíclico tal como se cita en la cláusula (1) de la invención

"Het es un radical heterocíclico mono – o bicíclico con 5 a 10 miembros, saturado, insaturado o aromático, donde pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N- y/o 1 a 4 átomos de S- y/o 1 a 4 átomos de O- y el radical heterocíclico puede estar mono-, di- o trisustituido por Hal, A, -[C(R₄)₂]o-Ar entre otros"

Es por ello que en atención a la falta de especialidad del lenguaje empleado, es posible incluir dentro de la amplia gama de radicales, compuestos derivados de la clasificación que a continuación se presenta y que permite ilustrar el alcance general del término heterocíclico cuando no se discrimina la categoría funcional y química o el número y clase de átomos y heteroátomos que conforman el ciclo

La clasificación comprende una gran variedad de compuestos heterocíclicos, que se catalogan por el número de átomos de carbono y la calidad del heteroátomo que conforma el anillo

Análogos heterocíclicos de ciclopropano azirina, aziridina, oxirano, tirano, diazireno, diaziridina, oxaziridina

Análogos heterocíclicos de ciclobutano azetidina, azetidinas, oxeteno y oxetano, oxetanonas, tiete y tetano, dioxetano, ditietano

Análogos heterocíclicos de ciclopentadieno pirrol, furano, tiofeno

Sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furan y tiofeno Indol, Isoindoles, indolizina y ciclazina, benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno

Análogos heterocíclicos del benceno con un heteroátomo piridina, sales de pirinio y piranos

Análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo quinolina, isoquinolina, quinolizina, acridina y fenantridina, sales de benzopirinio y benzopiranos

Compuestos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros pirazol e imidazol, isoxazol y oxazol, isotiazol y tiazol, dioxol, dioxolano y sus derivados azufrados

Compuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros piridazina, pirimidina, pirazinas, oxazinas y tiaminas, dioxanos y sus análogos azufrados

Compuestos con más de dos heteroátomos purinas, ptendinas, triazinas, sidnonas, benzotriazoles

Compuestos heterocíclicos con anillos de siete o más miembros borepina, azeplina, diazepinas, oxepina, tepina

Heterociclos con anillos mayores azocinas, azotinas

Así las cosas, es preciso requerir al interesado para que señale con determinación el verdadero alcance y límite de su invención, porque tal y como se observa al tenor de la cláusula 6 del capítulo reivindicatorio y los ejemplos correspondientes a este concepto inventivo, relacionados en el capítulo descriptivo (ver folios 81 a 95), no son esa amplia gama de compuestos cobijados al amparo del término "heterociclos", los que en realidad hacen parte de la invención

Esta objeción se extrapola al alcance del radical NR_1R_2 el cual, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio, corresponde a un *"anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que se forma en torno al átomo de Nitrógeno y que adicionalmente puede contener 1 ó 2 átomos de N – y/o 1 ó 2 átomos de S y/o 1 ó 2 átomos de –O"*, el cual a su vez puede encontrarse sustituido

En consecuencia, resulta aún más evidente la falta de especialidad del lenguaje químico porque no permite evidenciar un límite claro entre la materia inventada y aquella que corresponde al estado de la técnica o es producto de la especulación

4. ES UNA INVENCION

El artículo 14 de la Decisión 486 contempla que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de*

la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

Las cláusulas 8 y 11 a 14 que reivindican el uso de los compuestos de la invención con fines terapéuticos e industriales corresponden a objetos excluidos manifiestamente de patentabilidad por cuanto el legislador andino contempló solo aquellos inventos que hacen referencia a productos o procedimientos tecnológicos dentro del artículo 14 de la Decisión 486, el cual define los objetos a los cuales se otorgan patentes de invención

5 EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

El artículo 20 en su literal (d) contempla *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

La cláusula 10 que hace referencia a un método de tratamiento terapéutico se encuentra contemplada dentro de las exclusiones legales a la patentabilidad, en este sentido se recomienda al interesado eliminarla del alcance de su invención por cuanto la norma andina en su artículo 20

4 DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

Consultadas las fuentes de Información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 14 03 2001-, relacionados con la materia técnica reivindicada

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5532241	"Pipendines and piperazines"	02/07/1996
D2	WO0072832	"Novel use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine and its physiologically acceptable salts"	07/12/2000

Anterioridades D1y D2 en los folios 120 a 126

5 EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

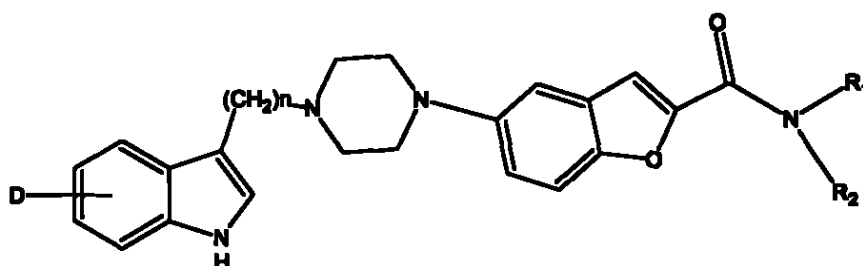
El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

5.1 Evaluación de NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la Decisión 486 establece *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

- La solicitud en comento reivindica compuestos de fórmula



Donde

R_2 es H, A o R_1 , con la condición que cuando R_1 significa amino, hidroxilo o ciano, R_2 es H

R_1 es amino, hidroxilo, ciano, Het, cicloalquilo

A es alquilo lineal ramificado con 1 a 6 átomos de carbono

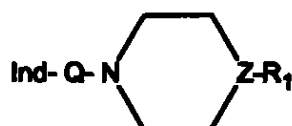
D es H, OH, OA, CN, Hal

n es 2, 3, 4 ó 5

Dentro de los cuales se seleccionan moléculas como

- (2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- Pipendin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

Los compuestos de la invención resultan afectados por la materia revelada por la anterioridad D1 (US5532241) porque el estado de la técnica contemplado en ella revelaba compuestos de estructura molecular análoga



Donde

Ind es un radical indol-3-il que se encuentra mono o polisustituido por OH, OA, CN, Hal, COR_2 , o CH_2R_2

R_1 es benzofuran-5-il o 2,3-dihidrobenzofuran-5-il los cuales se encuentran sustituidos por CN, COR_2

R_2 es OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2

Q es C_mH_{2m}

A es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

Además la anterioridad enseña dentro de sus compuestos particulares, las estructuras

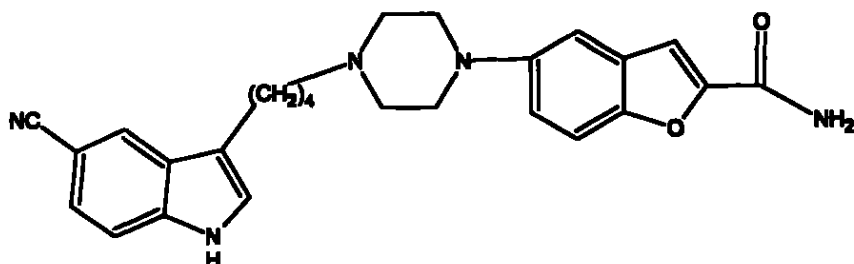
- 1-[4-(5-metoxindol-3-il)butil]-4-(2-hidroxi metil benzofuran-5-il) piperazina
- 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-etoxicarbonil-benzofuran-5-il) piperazina
- 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il) piperazina

En consecuencia, siendo que la característica esencial de los compuestos reclamados se deriva evidentemente de la publicación D1 y que para una persona versada en el arte resultaría obvio el diseño estructural de compuestos con actividad sobre el sistema nervioso central y que conservaran la estructura básica indolil-benzofuran-piperazina a partir de la matena contemplada previamente en el estado de la técnica, se considera que el objeto reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo establecido por la norma andina para acceder al derecho de exclusividad

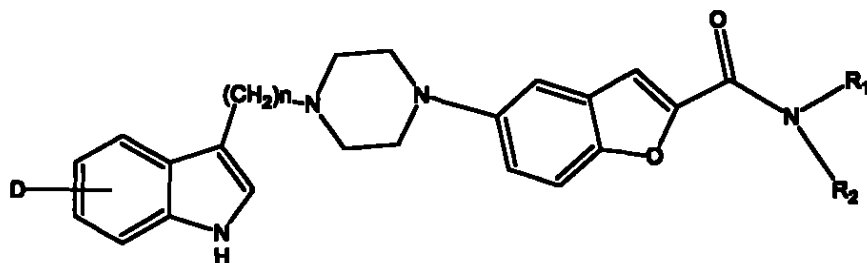
De acuerdo con el problema técnico propuesto se requería encontrar compuestos nuevos que exhibieran propiedades valiosas y los compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos demostraron poseer compatibilidad, propiedades farmacológicas importantes y efecto sobre el sistema nervioso central (ver folios 48 a 50) No obstante, los compuestos publicados en la anterioridad D1 presentan la actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central y conservan el núcleo estructural reivindicado por la anterioridad en comento De esta forma el problema planteado por el interesado en la solicitud en estudio ya se había solucionado previamente mediante el diseño y desarrollo del núcleo central de los compuestos indolil-benzofuran-piperazina, diseño que corresponde por analogía a la característica esencial y concepto inventivo reclamado por la solicitud en comento

- La anterioridad D2 contempla el uso del compuesto 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il) piperazina, el cual corresponde a un análogo estructural de los compuestos reivindicados en la invención

Si se efectua la comparación directa entre la estructura de fórmula (I) y la del compuesto revelado por la anterioridad D2 resulta evidente para cualquier persona versada en la materia técnica diseñar estructuras que conserven el núcleo básico de las indolil-benzofuran-piperazinas con actividad sobre el sistema nervioso central



1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il) piperazina



Núcleo central de Indolil-benzofuran-piperazinas reivindicado

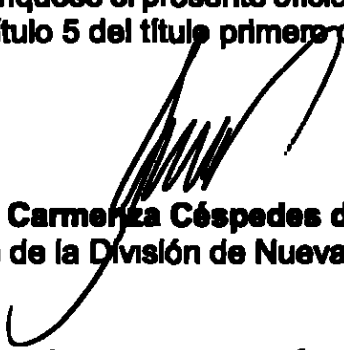
Para el cual D corresponde a un grupo CN
R₂ es H
R₁ es amino, hidroxil o clano

En conclusión y por la afectación ejercida por las anterioridades D1 y D2 los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5532241	1 a 14	Nivel Inventivo
D2	WO0072832	1 a 14	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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


Álex Cármenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

13 ABR 2007

CONCEPTO TÉCNICO Numero 0522	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

EXAMEN TÉCNICO E F NDO			
Nº Radicación	03-78990 Solicitud PCT Cap II	Fecha de presentación	09/09/2003
Nº Prioridad	DE10112151 2	Fecha de Prioridad	14/03/2001

Palabras clave	Ácido benzofurán -2-carboxílico
----------------	---------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K31/495

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO02083666

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
US5532241	Nivel Inventivo	1 a 14
WO0072832	Nivel Inventivo	1 a 14

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv Afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	28/03/2007