

183 179

Señora

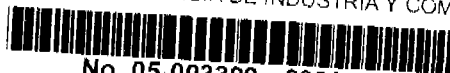
JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-003399-00007-0000

Fecha: 2009-03-10 15:04:26 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 16

Re.: Expediente No. **05.003.399**

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL Y 4-AMINO BENZOFURANO COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4"

Solicitante: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No. 13768** notificado por fijación en lista del **31 de octubre de 2008**, para el cual solicite una prórroga el 30 de enero de 2009 y estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Claridad de las Reivindicaciones

Con el objeto de superar las objeciones a la claridad de las reivindicaciones, presento un nuevo pliego reivindicatorio en donde se han limitado los compuestos reivindicados a los compuestos que se ejemplifican en la descripción. Las restricciones hechas al capítulo reivindicatorio también superan las objeciones en cuanto al lenguaje técnico empleado toda vez que allí se definen claramente el número de átomos de carbono en caso de anillos carbocíclicos así como también los heteroátomos presentes.

Más específicamente, la reivindicación 1 se dirige a compuestos de aminobenzosulfurano de fórmula II. Adicionalmente, ahora R^3 es heterociclo alquilo y R^4 es hidrógeno o arilo. Pongo de presente que los significados de R^3 y R^4 corresponden con las reivindicaciones aceptadas en la correspondiente solicitud europea EP 1549629 B1.

Como se mencionó, R^3 en la reivindicación 1 significa "heterociclo alquilo" en donde la porción heterocíclica puede ser aromática, o parcial o completamente saturada. El

184 163

lenguaje empleado es suficientemente claro y es equivalente a decir que R³ puede ser un grupo heteroarilalquilo en donde la porción heteroarilo puede estar parcial o completamente saturada.

Las reivindicaciones 10 a 15 se eliminaron, las reivindicaciones 18 y 19 se modificaron de tal forma que especifican que R³ es piridilmetilo y no piridilo., las reivindicaciones 14 a 19 especifican aún más las modalidades preferidas de la invención y están debidamente sustentadas por la descripción, adicionalmente, se eliminaron las reivindicaciones relativas a un método.

En conclusión, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requisito de claridad estipulado por el Art. 30 de la Decisión 486 toda vez que los compuestos reivindicados se presentan de forma clara y concisa y están debidamente sustentados por la descripción.

Claridad de la descripción

Ese despacho considera que la descripción no presenta de manera clara y detallada el problema técnico existente en el estado de la técnica ni las diferencias y eventuales ventajas técnicas de los compuestos de la invención en términos de actividad biológica y de reducción de efectos secundarios.

Respetuosamente, manifiesto mi desacuerdo ante ésta objeción toda vez que la descripción sí proporciona la información suficiente para comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención conforme al artículo 28 de la Decisión 486. Más específicamente, en las páginas 3 (líneas 21 a 23) y 4 (líneas 1 a 3), se plantea el problema técnico existente: los compuestos conocidos en el estado de la técnica presentan un perfil de efectos secundarios como la emesis, entre otros y, en la página 4 (líneas 5 a 12) se presenta la solución aportada mediante la exposición de las ventajas técnicas de los compuestos reivindicados: "...la presente invención se refiere a compuestos... N-sustituidos de diarilamina novedosos, que inhiben las enzimas PDE4, y especialmente que tienen un perfil mejorado de efectos secundarios, por ejemplo, son relativamente no eméticos,...". Adicionalmente, la descripción presenta detalladamente toda la información relativa a los compuestos reivindicados (procedimientos de síntesis y ensayos biológicos) de tal forma que un técnico medio podría comprender la solución al problema planteado por la solicitud, tal como lo exige el Artículo 28 de la decisión 486.

Por otra parte, como se verá en el aparte de unidad de invención, dado que los compuestos reivindicados se han limitado, ya no se tiene una "amplísima variedad de núcleos" y, en consecuencia, los resultados de actividad farmacológica sí son

185-131

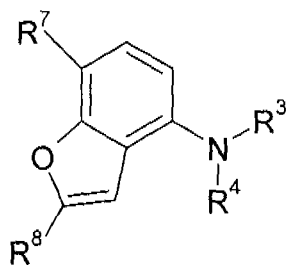
representativos para los compuestos reivindicados.

Excepciones de patentabilidad

La objeción debe tenerse por superada ya que las reivindicaciones relativas a un método de tratamiento se han eliminado del pliego reivindicatorio.

Unidad de invención

El nuevo pliego reivindicatorio se dirige a compuestos de la fórmula:



En donde R^3 es heterociclo alquilo y R^4 es H o arilo. Entonces, todas las reivindicaciones se dirigen a compuestos de 4-aminobenzofurano.

En conclusión, la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 28, 30 y 25 de la Decisión 486, y, por lo tanto, respetuosamente solicito a ese Despacho que se continúe el trámite de la misma.

Anexos

Capítulo reivindicatorio

Formato de modificaciones

Recibo de pago por modificaciones

Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 610 7420 – 610 7480

Bogotá D.C.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

Dirección: **100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Nacionalidad o Domicilio: **Montvale, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Lugar de Constitución **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 74 20** Fax: **610 07 06**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

05.003.399

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad

⑥

Comprobante de pago No.

09 - 18,287

Fecha

06/03/2009

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

Margarita Castellanos
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

1146.3
187 133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-003399- -00007-0000

Fecha: 2009-03-10 15:04:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,287
FECHA : MARZO 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	19891196	06/03/2009	3,416,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

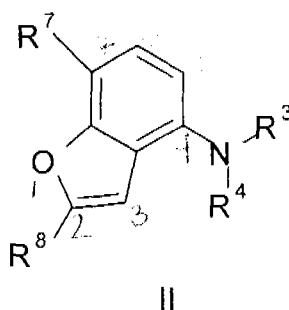
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II:



en donde

R^3 es un grupo heterociclo-alquilo, en donde la porción heterocíclica puede ser aromática, o estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es H, o arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5-L , o sus combinaciones;

R^5 es H, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

139 135

alquilamino o dialquilamino en donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxí, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, o sus combinaciones,

arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo que está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O , nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o sus combinaciones, y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, metilo o sus combinaciones,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, en donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

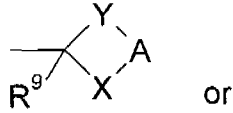
L es una ligadura simple o un radical alifático divalente con hasta 8 átomos de carbono en donde uno o más grupos $-\text{CH}_2$ son cada uno reemplazado opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{SCONH}-$, $-\text{SCSNH}-$, o $-\text{NHCSNH}-$;

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

R^7 es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^8 es $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, o es

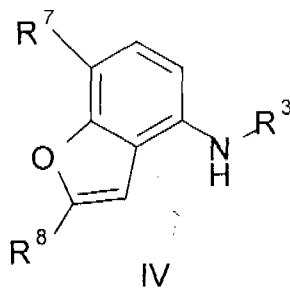


R^9 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

X y Y son cada uno O; y

A es alquilenos con entre 2 y 7 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno; o
una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo;
en donde un compuesto ópticamente activo puede encontrarse en la forma de uno de sus enantiómeros por separado o en mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, de Fórmula IV:



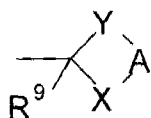
en donde

R^3 es un grupo heterociclo-alquilo, en donde la porción heterocíclica puede ser aromática, o estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más

veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^7 es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^8 es $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, o es

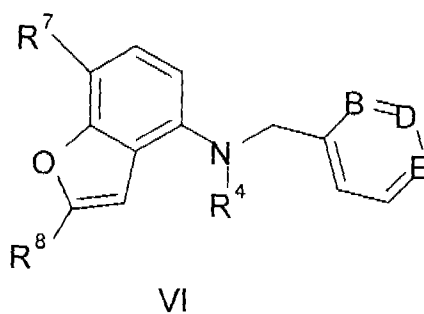


o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo;

en donde un compuesto ópticamente activo puede encontrarse en la forma de uno de sus enantiómeros por separado o en mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, que es de la subfórmula VI:



en donde

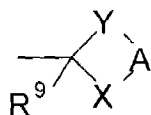
R^4 es H,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por: halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2-(heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo,

ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5 -L-, o sus combinaciones,

R^7 es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^8 es $-CO-C_{1-4}$ -alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, o es



y uno de B, D y E es N y los otros dos son C;

o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

en donde un compuesto ópticamente activo puede tener la forma de uno de sus enantiómeros independientes o mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, donde D es N y B y E son C.

5. Un compuesto de la reivindicación 3, donde R^4 es fenilo que no están sustituidos o están sustituidos una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5 -L-, o sus combinaciones.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

194¹¹⁰

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))-aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano,

o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

en donde los compuestos ópticamente activos pueden tener la forma de sus enantiómeros independientes o mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

cada grupo arilo es, en forma independiente, un grupo fenilo, naftilo o bifenilo opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,

metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones;

cada grupo heteroarilo es, en forma independiente, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditalilo, oxatialilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionafthenilo, isotionafthenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o benzoxazinilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones; y

cada grupo heterociclo es, en forma independiente, un grupo heteroarilo como se ha establecido o un grupo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido como se ha establecido.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^3 es piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo o quinolinilmetilo sustituido o insustituido;

R^4 es fenilo, naftilo o bifenilo, que en cada caso no está sustituido o es sustituido una o más veces por OH, F, Cl, CF_3 , alquilo, alcoxi, CN, vinilo, CH_2OH , $CONHOH$, $CONH_2$, metilendioxi o $COOH$, o

R^4 es fenilo, naftilo o bifenilo, que en cada caso está opcionalmente sustituido por R^5 -, R^5-O -, R^5-CO -, $R^5-NH-CO$ -, R^5-SO_2-NH -, R^5-SO_2-NH -alquilen-O-, NH_2 -alquil-NH-CO-, R^5 -alquilen-NH-CO-, alquil-CO-NH-alquil- metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH_3 , CF_3 , amino, nitro, $HOCH_2$, $COOH$, o combinaciones de los mismos; y

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^8 es $-CO-C_{1-4}$ -alquilo.

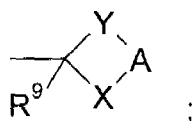
9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^3 es heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo que es sustituido o insustituido.

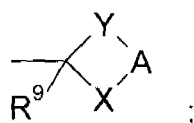
192
196

10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:
 R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;
 R^8 es COCH_3 o



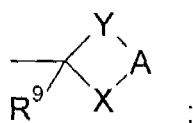
R^9 es $-\text{CH}_3$;
 X y Y son ambos O ; y
 A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:
 R^3 es heteroarilalquilo, que es sustituido o insustituido; y
 R^4 es H o es arilo que es sustituido o insustituido;
 R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;
 R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;
 X y Y son ambos O ; y
 A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:
 R^3 es piridilmetilo sustituido o insustituido;
 R^4 es H o es arilo que es sustituido o insustituido;
 R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;
 R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;
 X y Y son ambos O ; y
 A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

193
19A

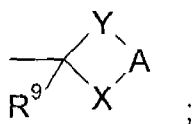
13. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^3 es piridilmetilo sustituido o insustituido;

R^4 es fenilo sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son ambos O; y

A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es fenilo, naftilo o bifenilo, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquilothio, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, o fenoxi, y

acilo es un radical alcanilo que tiene 1 a 13 átomos de carbono en el cual la porción alquilo no está sustituida o está sustituida por halógeno, alquilo, arilo y/o alcoxi, o acilo es un radical aroilo que tiene 7 a 15 átomos de carbono en el cual la porción arilo no está sustituida o está sustituida por halógeno, alquilo y/o alcoxi.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es piridilmetilo, piridilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, furanilmetilo, furanilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, tienilmetilo, tienilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, pirrolilmetilo, pirrolilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, pirimidinilmetilo, pirimidinilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, tiazolilmetilo, tiazolilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, isoquinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones, quinolinilmetilo, o quinolinilmetilo sustituido por F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , CN, o sus combinaciones.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es fenilo, naftilo o bifenilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido una o más veces por OH,

198
194

F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi, COOH, o sus combinaciones.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es fenilo que no está sustituido o está sustituido una o más veces por OH, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi, COOH, o sus combinaciones.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es piridilmetilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R³ es piridilmetilo.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

21. Una composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se suministra en una dosis de 0.1 - 50 mg.

22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además un agente farmacéutico seleccionado de otros inhibidores PDE4, bloqueadores del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR e inhibidores de colinesterasa.

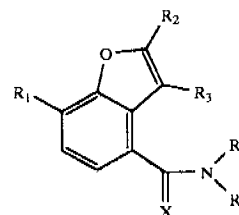


US005972936A

D₁ 195
199**United States Patent** [19]
Dyke et al.[11] **Patent Number:** **5,972,936**
[45] **Date of Patent:** **Oct. 26, 1999**[54] **BENZOFURAN CARBOXAMIDES AND
THEIR THERAPEUTIC USE**9636596 11/1996 WIPO .
9636611 11/1996 WIPO .[75] **Inventors:** **Hazel Joan Dyke; John Gary
Montana**, both of Cambridge, United
Kingdom[73] **Assignee:** **Darwin Discover Limited**, United
Kingdom[21] **Appl. No.:** **08/859,510**[22] **Filed:** **May 20, 1997**[30] **Foreign Application Priority Data**May 20, 1996 [GB] United Kingdom 9610515
Dec. 5, 1996 [WO] WIPO PCT/GB96/03012
Apr. 22, 1997 [GB] United Kingdom 9708070[51] **Int. Cl.⁶** **C07D 307/83; C07D 401/12;**
A61K 31/34[52] **U.S. Cl.** **514/233.5; 514/333; 514/337;**
514/342; 514/469; 514/470; 544/124; 546/256;
546/269.7; 546/271.1; 546/284.1; 549/462;
549/466; 549/467; 549/468[58] **Field of Search** 549/462, 466,
549/467, 468; 514/469, 470, 233.5, 333,
337, 342; 544/124; 546/256, 269.7, 271.1,
284.1[56] **References Cited****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**0637586 8/1994 European Pat. Off. .
0685475 5/1995 European Pat. Off. .
0771794 5/1997 European Pat. Off. .
9203427 3/1992 WIPO .
9408962 4/1994 WIPO .
9636595 11/1996 WIPO .**OTHER PUBLICATIONS**Damasio, *Alzheimer's Disease And Related Dementias*,
Cecil Textbook of Medicine, 20th Edition, vol. 2, pp.
1992-1996, 1996.
Christensen et al., *Chem. Abstract* 76:99520, 1972.*Primary Examiner*—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—Deepak R. Rao
Attorney, Agent, or Firm—Saliwanchik, Lloyd &
Saliwanchik[57] **ABSTRACT**

Compounds having the formula (i),

(i)

wherein the groups R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are defined herein.
The compounds of the present invention can be utilized to
treat disease states capable of being modulated by inhibition
of proteins which mediate cellular activity, such as tumor
necrosis factor (TNF) and/or phosphodiesterase IV (PDE
IV).**28 Claims, No Drawings**

1

BENZOFURAN CARBOXAMIDES AND THEIR THERAPEUTIC USE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel benzofuran carboxamides, and to their formulation and use as pharmaceuticals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

EP-A-0637586 discloses benzofuran derivatives, including 4-carboxamides, as acetylcholine esterase inhibitors.

WO-A-9408962 discloses benzofuran analogues as fibrinogen receptor antagonists.

WO-A-9203427 discloses benzofuran-2-carboxamides, with a 3-substituent selected from hydroxy, acyloxy, alkoxy, optionally alkyl-substituted aminoalkoxy, alkylsulphonylamino, optionally alkyl-substituted aminoalkylsulphonyl or arylsulphonylamino, as a remedy for osteoporosis.

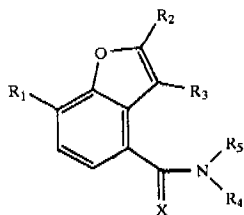
EP-A-0685475 discloses benzofuran-2-carboxamides as anti-inflammatory agents.

WO-A-9603399 discloses dihydrobenzofuran-4-carboxamides as inhibitors of phosphodiesterases.

Phosphodiesterases (PDE) and Tumour Necrosis Factor (TNF), their modes of action and the therapeutic utilities of inhibitors thereof, are described in WO-A-9636595, WO-A-9636596 and WO-A-9636611, the contents of which are incorporated herein by reference. The same documents disclose benzofuran derivatives having utility as PDE and TNF inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is based on the discovery of novel compounds that can be used to treat disease states, for example disease states associated with proteins that mediate cellular activity, for example disease states associated with proteins that mediate cellular activity, for example by inhibiting tumor necrosis factor and/or by inhibiting phosphodiesterase IV. According to the invention, the novel compounds are of formula (i):



R_1 is selected from the group consisting of alkoxy (optionally substituted with one or more halogens), OH and thioalkyl;

R_2 and R_3 , which may be the same or different, are each selected from the group consisting of H, halogen, OR_{10} , CF_3 , $C(=NOR_6)R_6$, alkyl- $C(=NOR_6)R_6$, COR_{15} , NR_8R_9 ,

2

heterocyclo optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , alkyl substituted with R_{16} and cycloalkyl substituted with R_{14} , with the proviso that R_2 is not H;

R_4 is selected from the group consisting of H, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, $S(O)_mR_{10}$ and alkyl optionally substituted with one or more substituents chosen from hydroxy, alkoxy, CO_2R_7 , $SO_2NR_{11}R_{12}$, $CONR_{11}R_{12}$, $-CN$, carbonyl oxygen (where appropriate), NR_8R_9 , COR_{10} and $S(O)_mR_{10}$;

R_5 is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl and heterocycloalkyl;

in R_4 and/or R_5 , the aryl/heteroaryl/heterocyclo portion may be optionally substituted with one or more substituents alkyl- R_{13} or R_{13} ;

R_6 is selected from the group consisting of H and R_{10} optionally substituted at any position(s) with one or more R_{14} ;

R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl and heteroarylalkyl, heterocycloalkyl;

R_8 is selected from the group consisting of H, aryl, heteroaryl, heterocyclo, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, arylsulphonyl, heteroarylsulphonyl, heterocyclosulphonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclocarbonyl and alkylsulphonyl;

R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl and heterocycloalkyl;

R_9 , R_{11} and R_{12} , which may be the same or different, are each selected from the group consisting of H and R_{10} ;

R_{13} is selected from the group consisting of alkyl or alkoxy optionally substituted by halogen, aryl, heteroaryl, heterocyclo, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocycloxy, arylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, heterocycloalkyloxy, CO_2R_7 , $CONR_{11}R_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$, halogen, $-CN$, $-NR_8R_9$, COR_{10} , $S(O)_mR_{10}$, and carbonyl oxygen (where appropriate);

R_{14} is selected from the group consisting of alkyl, hydroxy, OR_{10} , carbonyl oxygen, NR_8R_9 , CN , CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$ and COR_{10} ;

R_{15} is selected from the group consisting of heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , aryl optionally substituted with R_{14} , heterocyclo (not attached through nitrogen) optionally substituted with R_{14} , and alkyl substituted with R_{14} or cycloalkyl substituted with R_{14} ;

R_{16} is selected from the group consisting of OH, OR_{10} , NR_8R_9 , CN and COR_{15} ;

m represents 1 or 2;

n represents 0-2;

X represents O or S;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Combinations of substituents and/or variables are only permissible if such combinations result in stable compounds.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Suitable pharmaceutically-acceptable salts are pharmaceutically-acceptable base salts and pharmaceutically-acceptable acid addition salts. Certain of the compounds of formula (i) which contain an acidic group

form base salts. Suitable pharmaceutically-acceptable base salts include metal salts, such as alkali metal salts for example sodium salts, or organic amine salts such as that provided with ethylenediamine.

Certain of the compounds of formula (i) which contain an amino group form acid addition salts. Suitable acid addition salts include pharmaceutically-acceptable inorganic salts such as the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide and pharmaceutically-acceptable organic acid addition salts such as acetate, tartrate, maleate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, methanesulphate, α -ketoglutarate, α -glycerophosphate and glucose-1-phosphate. The pharmaceutically-acceptable salts of the compounds of formula (i) are prepared using conventional procedures.

It will be appreciated by those skilled in the art that some of the compounds of formula (i) may exist in more than one tautomeric form. This invention extends to all tautomeric forms.

It will be appreciated that the compounds according to the invention can contain one or more asymmetrically substituted atoms. The presence of one or more of these asymmetric centers in a compound of formula (i) can give rise to stereoisomers, and in each case the invention is to be understood to extend to all such stereoisomers, including enantiomers, and diastereoisomers and mixtures including racemic mixtures thereof.

When used herein the term alkyl whether used alone or when used as a part of another group includes straight and branched chain alkyl groups containing up to 6 atoms. Alkoxy means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Aryloxy means an aryl-O- group in which the aryl group is as defined below. Heteroaryloxy means a heteroaryl-O- group and heterocyclooxy means a heterocyclo-O- group in which the heteroaryl and heterocyclo group are as defined below. Alkylamino means an alkyl-N- group in which the alkyl group is as previously defined, arylamino means aryl-N- and heteroaryl amino means an heteroaryl-N- group (aryl and heteroaryl defined below). Thioalkyl means an alkyl-S group. Cycloalkyl includes a non-aromatic cyclic or multicyclic ring system of about 3 to 10 carbon atoms. The cyclic alkyl may optionally be partially unsaturated. Aryl indicates carbocyclic radicals containing about 6 to 10 carbon atoms. Arylalkyl means an aryl-alkyl group wherein the aryl and alkyl are as described herein. Heteroarylalkyl means a heteroaryl-alkyl group and heterocycloalkyl means a heterocyclo-alkyl group. Alkyl-carbonyl means an alkyl-CO- group in which the alkyl group is as previously described. Arylcarbonyl means an aryl-CO- group in which the aryl group is as previously described. Heteroarylcarbonyl means a heteroaryl-CO- group and heterocyclocarbonyl means a heterocyclo-CO- group. Arylsulphonyl means an aryl-SO₂- group in which the aryl group is as previously described. Heteroarylsulphonyl means a heteroaryl-SO₂- group and heterocyclosulphonyl means a heterocyclo-SO₂- group. Alkoxy carbonyl means an alkoxy-CO- group in which the alkoxy group is as previously described. Alkylsulphonyl means an alkyl-SO₂- group in which the alkyl group is as previously described. Carbonyl oxygen means a —CO— group. It will be appreciated that a carbonyl oxygen can not be a substituent on an aryl or heteroaryl ring. Carbocyclic ring means about a 5 to about 10 membered monocyclic or multicyclic ring system which may be saturated or partially unsaturated. Heterocyclic ring means about a 5 to about a 10 membered monocyclic or multicyclic ring system (which may be saturated or partially unsaturated) wherein one or more of the atoms in the ring

system is an element other than carbon chosen from amongst nitrogen, oxygen or sulphur atoms. Heteroaryl means about a 5 to about a 10 membered aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, chosen from amongst nitrogen, oxygen or sulphur; if desired, a N atom may be in the form of an N-oxide. Heterocyclo means about a 5 to about a 10 membered saturated or partially saturated monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system in which one or more of the atoms in the ring systems is an element other than carbon, chosen from amongst nitrogen, oxygen or sulphur. Halogen means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Compounds of the invention are useful for the treatment of TNF mediated disease states. "TNF mediated disease or disease states" means any and all disease states in which TNF plays a role, either by production of TNF itself, or by TNF causing another cytokine to be released, such as but not limited to IL-1 or IL-6. A disease state in which IL-1, for instance, is a major component, and whose production or action is exacerbated or secreted in response to TNF, would therefore be considered a disease state mediated by TNF. As TNF- β (also known as lymphotoxin) has close structure homology with TNF- α (also known as cachectin), and since each induces similar biologic responses and binds to the same cellular receptor, both TNF- α and TNF- β are considered to be inhibited by compounds of the present invention and thus are herein referred to collectively as "TNF" unless specifically indicated otherwise.

This invention relates to a method for mediating or inhibiting the enzymatic activity or catalytic activity of PDE IV in a mammal in need thereof and for inhibiting the production of TNF in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula (i) or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

PDE IV inhibitors are useful in the treatment of a variety of allergic and inflammatory diseases, including: asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive airways disease, atopic dermatitis, atopic eczema, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, inflammation of the eye, allergic responses in the eye, eosinophilic granuloma, psoriasis, Bechet's disease, erythematosis, anaphylactoid purpura nephritis, joint inflammation, arthritis, rheumatoid arthritis and other arthritic conditions such as rheumatoid spondylitis and osteoarthritis, septic shock, sepsis, ulcerative colitis, Crohn's disease, reperfusion injury of the myocardium and brain, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock and adult respiratory distress syndrome. In addition, PDE IV inhibitors are useful in the treatment of diabetes insipidus and conditions associated with cerebral metabolic inhibition, such as cerebral senility, senile dementia (Alzheimer's disease), memory impairment associated with Parkinson's disease, depression and multi-infarct dementia. PDE IV inhibitors are also useful in conditions ameliorated by neuroprotectant activity, such as cardiac arrest, stroke and intermittent claudication. PDE IV inhibitors may also be useful in the treatment of tardive dyskinesia, ischaemia and Huntingdon's disease. Additionally, PDE IV inhibitors could have utility as gastroprotectants. A special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treatment of asthma.

The viruses contemplated for treatment herein are those that produce TNF as a result of infection, or those which are sensitive to inhibition, such as by decreased replication, directly or indirectly, by the TNF inhibitors of Formula (i). Such viruses include, but are not limited to HIV-1, HIV-2

19

procedures described by Kallos and Kallos, *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* 73:77 (1984), and Sanjar et al, *Br. J. Pharmacol.* 99:679 (1990).

An additional lung model, which allows measurement of inhibition of the early and late-phase asthmatic responses and also the inhibition of airway hyperactivity, is described by Broadley et al, *Pulmonary Pharmacol.* 7:311 (1994), J. Immunological Methods 190:51 (1996) and British J. Pharmacol. 116:2351 (1995). Compounds of the invention show activity in this model.

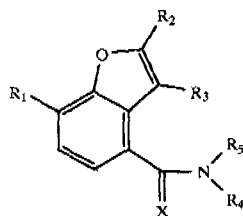
ABBREVIATIONS

LPS Lipopolysaccharide (endotoxin)

ELISA Enzyme linked immunosorbent assay

We claim:

1. A compound of the formula (i)



wherein

R_1 is selected from the group consisting of alkoxy (optionally substituted with one or more halogens), OH, and thioalkyl;

R_2 and R_3 , which may be the same or different, are each selected from the group consisting of H, halogen, OR_{10} , CF_3 , $C(=NOR_6)R_6$, alkyl- $C(=NOR_6)R_6$, COR_{15} , NR_8R_9 , heterocyclo optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , alkyl substituted with R_{16} , and cycloalkyl substituted with R_{14} , with the proviso that R_2 is not H;

R_4 is selected from the group consisting of H; arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, $S(O)_nR_{10}$, and alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, CO_2R_7 , $SO_2NR_{11}R_{12}$, $CONR_{11}R_{12}$, $-CN$, carbonyl oxygen NR_8R_9 , COR_{10} , and $S(O)_nR_{10}$;

R_5 is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclo, heteroarylalkyl, and heterocycloalkyl;

for R_4 and/or R_5 , the aryl/heteroaryl/heterocyclo portion may be optionally substituted with one or more substituents alkyl- R_{13} or R_{13} ;

R_6 is selected from the group consisting of H and R_{10} optionally substituted at any position with one or more R_{14} ;

R_7 is selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, and heterocycloalkyl;

R_8 is selected from the group consisting of H, aryl, heteroaryl, heterocyclo, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, arylsulphonyl, heteroarylsulphonyl, heterocyclosulphonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclocarbonyl, and alkylsulphonyl;

20

R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, and heterocycloalkyl;

R_9 , R_{11} , and R_{12} , which may be the same or different, are each selected from the group consisting of H and R_{10} ;

R_{13} is selected from the group consisting of alkyl and alkoxy optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen, aryl, heteroaryl, heterocyclo, hydroxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclooxy, arylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, heterocycloalkyloxy, CO_2R_7 , $CONR_{11}R_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$, halogen, $-CN$, $-NR_8R_9$, COR_{10} , $S(O)_nR_{10}$, and carbonyl oxygen;

R_{14} is selected from the group consisting of alkyl, hydroxy, OR_{10} , carbonyl oxygen, NR_8R_9 , CN , CO_2H , CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, and COR_{10} ;

R_{15} is selected from the group consisting of heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , aryl optionally substituted with R_{14} , heterocyclo (not attached through nitrogen) optionally substituted with R_{14} , alkyl substituted with R_{14} and cycloalkyl substituted with R_{14} ; with the proviso that when R_{15} is alkyl substituted with R_{14} , then R_{14} is not alkyl;

R_{16} is selected from the group consisting of OH, OR_{10} , NR_8R_9 , CN , and COR_{15} ;

$m=1-2$;

$n=0-2$; and

$X=O$ or S ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound, according to claim 1, wherein R_1 is alkoxy optionally substituted with one or more halogen.

3. The compound, according to claim 2, wherein X is O;

R_2 and R_3 are the same or different and are each selected from the group consisting of H, COR_{15} , alkyl substituted with R_{15} and cycloalkyl substituted with R_{14} ;

R_{13} is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heterocyclo, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocyclooxy, arylalkoxy, heteroarylalkyloxy, heterocycloalkyloxy, CO_2R_7 , $CONR_{11}R_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$, halogen, CN , NR_8R_9 , COR_{10} , $S(O)_nR_{10}$, and carbonyl oxygen.

4. The compound, according to claim 1, wherein R_4 is selected from the group consisting of H and alkyl.

5. The compound, according to claim 1, wherein R_5 is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, which group is optionally substituted with one or more substituents R_{13} or alkyl- R_{13} .

6. The compound, according to claim 1, wherein R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of H, COR_{15} , $C(=NOR_6)R_6$, heterocyclo optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , alkyl substituted with R_{16} , and cycloalkyl substituted with R_{16} , provided that R_2 is not H.

7. The compound, according to claim 2, wherein R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of heterocyclo optionally substituted with R_{14} , heterocycloalkyl optionally substituted with R_{14} , heteroarylalkyl optionally substituted with R_{14} , alkyl substituted with R_{16} , and cycloalkyl substituted with R_{16} , provided that R_2 is not H, wherein R_{16} is selected from the group consisting of OH, OR_{10} , NR_8R_9 , and COR_{15} , and R_8 and R_9 are independently selected from the group consisting of H and alkyl.

8. The compound, according to claim 1, which is selected from the group consisting of

2-(1-hydroxyethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofuran-carboxamide;

2-[3-(pyrid-3-yl)-1-oxopropyl]-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide; and

2-(1-benzoyloxyimino)ethyl-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide.

9. The compound, according to claim 1, which is selected from the group consisting of

2-(1-methoxyiminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide;

Z-2-(1-hydroxyiminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)]benzofurancarboxamide;

Z-2-(1-hydroxyiminoethyl)-7-methoxy-4-[N-methyl-N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)]benzofurancarboxamide;

Z-2-[1-(4-pyridylmethoxy)iminoethyl]-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide;

2-(1-hydroxyiminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)]benzofurancarboxamide;

2-[methoxyimino(4-pyridyl)methyl]-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)]benzofurancarboxamide;

E-2-(1-(4-pyridylmethoxy)iminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide; and

2-(4-morpholino)acetyl-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide.

10. The compound, according to claim 1, which is selected from the group consisting of

2-[2-(4-morpholino)-(2-methoxy)iminoethyl]-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide;

(Z)-2-[1-(2-methylthiazol-4-ylmethoxy)iminoethyl]-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide;

(Z)-2-(1-(4-morpholinomethoxy)iminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide; and

(Z)-2-(1-methoxyiminoethyl)-7-methoxy-4-[N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)]benzofurancarboxamide.

11. The compound, according to claim 1, in the form of an enantiomer or mixture of enantiomers.

12. A pharmaceutical composition for therapeutic use comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

13. A method for the treatment of a disease state capable of being modulated by inhibition of phosphodiesterase IV or Tumour Necrosis Factor, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of claim 1.

14. The method, according to claim 13, wherein the disease state is a pathological condition associated with a function of phosphodiesterase IV, eosinophil accumulation, or a function of the eosinophil.

15. The method, according to claim 14, wherein the pathological condition is selected from the group consisting of asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive airways disease, atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, inflammation of the

eye, allergic responses in the eye, eosinophilic granuloma, psoriasis, rheumatoid arthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, ulcerative colitis, Crohn's disease, adult respiratory distress syndrome, diabetes insipidus, keratosis, atopic eczema, atopic dermatitis, cerebral senility, multi-infarct dementia, senile dementia, memory impairment associated with Parkinson's disease, depression, cardiac arrest, stroke, and intermittent claudication.

16. The method, according to claim 14, wherein the pathological condition is selected from the group consisting of chronic bronchitis, allergic rhinitis, and adult respiratory distress syndrome.

17. The method, according to claim 13, wherein the disease state is capable of being modulated by TNF inhibition.

18. The method, according to claim 17, wherein the disease state is an inflammatory disease or autoimmune disease.

19. The method, according to claim 18, wherein the disease state is selected from the group consisting of joint inflammation, arthritis, rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis and osteoarthritis, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, acute respiratory distress syndrome, cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, pulmonary sarcoidosis, asthma, bone resorption diseases, reperfusion injury, graft vs host reaction, allograft rejection, malaria, myalgias, HIV, AIDS, ARC, cachexia, Crohn's disease, ulcerative colitis, pyresis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, type 1 diabetes mellitus, psoriasis, Bechet's disease, anaphylactoid purpura nephritis, chronic glomerulonephritis, inflammatory bowel disease, and leukemia.

20. The method, according to claim 13, wherein the disease state is asthma.

21. The method, according to claim 19, wherein the disease state is selected from the group consisting of acute respiratory distress syndrome, pulmonary inflammatory disease, and pulmonary sarcoidosis.

22. The method, according to claim 19, wherein the disease state is joint inflammation.

23. The method, according to claim 13, wherein the disease state is a disease or disorder of the brain.

24. The method, according to claim 17, wherein the disease state is a yeast or fungal infection.

25. A method of gastroprotection which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of claim 1.

26. A method of providing an analgesic, anti-tussive, or anti-hyperalgesic effect, in the treatment of neurogenic inflammatory disease associated with irritation and pain which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of claim 1.

27. A method for treating asthma, which comprises co-administering to a patient in need thereof a compound of claim 1 and a second anti-asthma drug.

28. The method, according to claim 27, wherein said second anti-asthma drugs is selected from the group consisting of bronchodilators, steroids, and xanthines.

* * * * *



D₂²⁰⁰

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 196 28 621 A 1

⑤ Int. Cl.⁸:
C 07 D 405/06
C 07 D 307/78
A 61 K 31/34
A 61 K 31/44
// (C 07 D 405/06,
307:84,213:50)

⑳ Aktenzeichen: 196 28 621.2
㉔ Anmeldetag: 16. 7. 96
㉕ Offenlegungstag: 22. 1. 98

DE 196 28 621 A 1

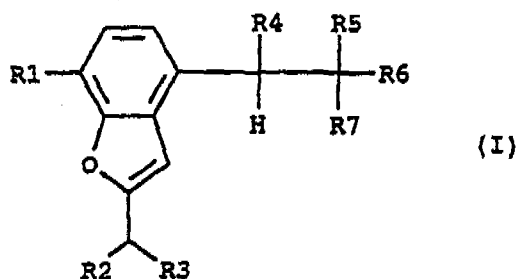
204

㉚ Anmelder:
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

㉛ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤4 Neue 4-substituierte Benzofurane

⑤7 Verbindungen der Formel I,



worin R1, R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die in der Beschreibung
angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame
Bronchialtherapeutika.

DE 196 28 621 A 1

Öl, Ausbeute 46,0% d.Th.

Gewerbliche Anwendbarkeit

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z. B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosissfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z. B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrome)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

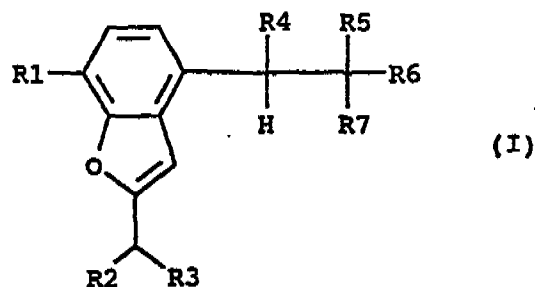
Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z. B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

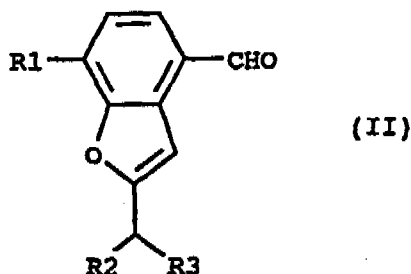
Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete

5



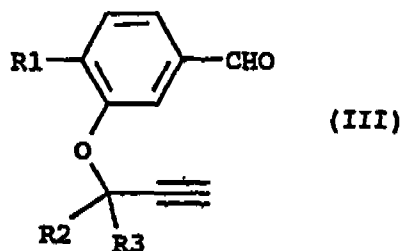
10

15



20

25



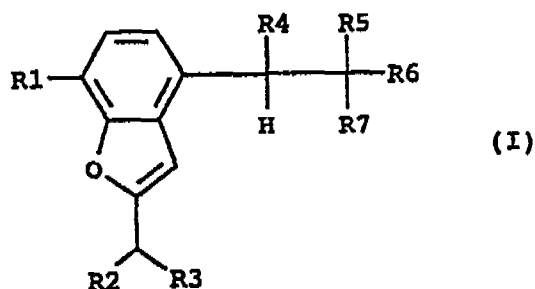
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

30

35

40



worin

45

R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen

50

3-7C-Cycloalkylrest darstellen,

R4 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R4 und R5 gemeinsam eine weitere C-C Bindung darstellen,

55

R6 Wasserstoff oder Cyano bedeutet,

R7 einen Pyridylrest bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

60

R1 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen

65

3-7C-Cycloalkylrest darstellen,

R4 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R4 und R5 gemeinsam eine weitere C-C Bindung darstellen,

203
207

R6 Wasserstoff oder Cyano bedeutet,

R7 einen Pyridylrest bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl oder 3-5C-Cycloalkyl bedeutet und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylring darstellen,

R4 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R4 und R5 gemeinsam eine weitere C-C-Bindung darstellen,

R6 Wasserstoff oder Cyano bedeutet,

R7 einen Pyridylrest bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet und

R3 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylring darstellen,

R4 Wasserstoff bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R4 und R5 gemeinsam eine weitere C-C-Bindung darstellen,

R6 Wasserstoff oder Cyano bedeutet,

R7 einen Pyridylrest bedeutet,

oder

R1 Methoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet und

R3 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylring darstellen,

R4 Hydroxy bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

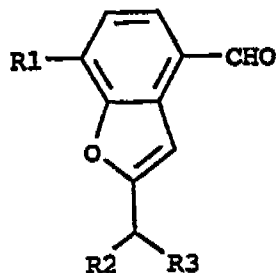
R6 Wasserstoff bedeutet,

R7 einen Pyridylrest bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, sowie der N-Oxide der Pyridine und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, R4 Hydroxy bedeutet, R5 und R6 Wasserstoff bedeuten und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzt, entsprechende Verbindungen der Formel II,



(II)

worin R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen mit entsprechenden Verbindungen der Formel M—C(R5)(R6)(R7), worin R5 und R6 Wasserstoff bedeuten und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzt und M ein geeignetes Metallatom darstellt, umsetzt oder daß man

- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R6 und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und worin R4 und R5 Wasserstoff bedeuten, entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R6 und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und R4 gemeinsam mit R5 eine weitere C-C-Bindung bedeutet hydriert, oder daß man

208 2021

- c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R6 und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und R4 und R5 gemeinsam eine C—C Bindung bedeuten, entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R6 und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, R4 Hydroxy und R5 Wasserstoff bedeutet, dehydratisiert, oder daß man
- 5 d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3 und R7 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, R4 und R5 gemeinsam eine C—C Bindung bedeuten und R6 Cyano bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel II, worin R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben mit entsprechenden Verbindungen der Formel NC—CH₂—R7, worin R7 die in
- 10 Anspruch 1 genannten Bedeutungen hat, in Gegenwart einer Base umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c) oder d) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder in die N-Oxide der Pyridine und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.
- 15 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
7. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 20 9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

PCT WELTORGANISATION
Intern
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖ
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT



WO 9603399A1

D₃
209

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 401/12, 307/94, 307/79, A61K 31/34, 31/44		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/03399
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Februar 1996 (08.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02841		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95)			
(30) Prioritätsdaten: 2323/94-3 22. Juli 1994 (22.07.94) CH		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Hoheneggstrasse 102, D-78464 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).			
(54) Title: DIHYDROBENZOFURANES			
(54) Bezeichnung: DIHYDROBENZOFURANE			
(57) Abstract			
The invention concerns compounds of formula (I), in which R1, R2, R3 and R4 have the meanings given in the description. These compounds are novel, effective PDE-inhibitors.			
(57) Zusammenfassung			
Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3 und R4 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame PDE-Hemmstoffe.			

210-700

- 1 -

Dihydrobenzofurane

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In der internationalen Patentanmeldung W092/12961 werden Benzamide mit PDE-hemmenden Eigenschaften beschrieben. - In der internationalen Patentanmeldung W093/25517 werden trisubstituierte Phenyllderivate als selektive PDE-IV-Hemmer offenbart. - In der internationalen Patentanmeldung W094/02465 werden Inhibitoren der c-AMP Phosphodiesterase und des TNF beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß sich die nachfolgend näher beschriebenen Benzamide, die sich von den vorveröffentlichten Verbindungen durch eine völlig andersartige Substitution an den Positionen 2 und 3 am Benzamid unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

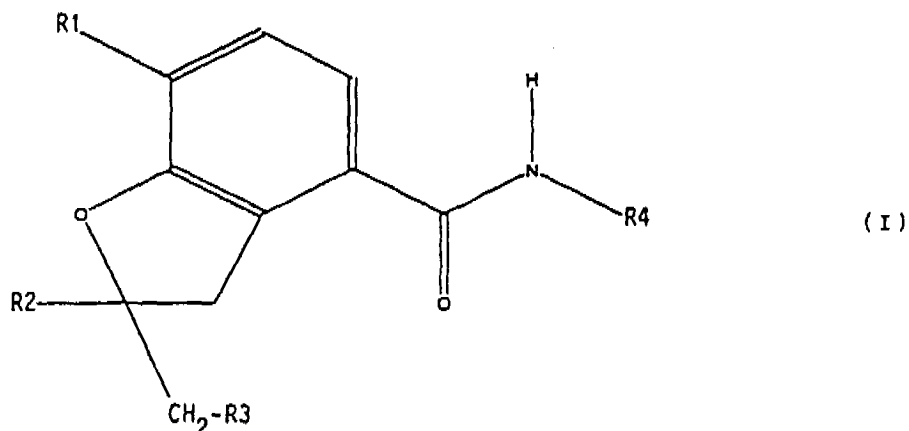
R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder

211

40

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 Phenyl, Pyridyl, durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl oder durch R44, R45, R46 und R47 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R41 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Amino, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R43 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

212 203

41

R44 Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy,
1-4C-Alkoxy-carbonyl oder Amino,

R45 Wasserstoff, Halogen, Amino oder 1-4C-Alkyl,

R46 Wasserstoff oder Halogen und

R47 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Phenyl, Pyridyl, durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl oder durch R44, R45, R46 und R47 substituiertes Pyridyl bedeutet, wobei

R41 Halogen, Cyano, Carboxyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkoxy-carbonyl,

R42 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R43 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Halogen oder 1-4C-Alkyl,

R45 Wasserstoff oder Halogen,

R46 Wasserstoff oder Halogen und

R47 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder



Pergamon

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2137–2140

D4

213

209

BIOORGANIC &
MEDICINAL
CHEMISTRY
LETTERS

7-Methoxybenzofuran-4-carboxamides as PDE 4 Inhibitors: A Potential Treatment for Asthma

George Buckley,^a Nicola Cooper,^a Hazel J. Dyke,^a Fiona Galleway,^a Lewis Gowers,^a
Joanna C. Gregory,^a Duncan R. Hannah,^a Alan F. Haughan,^a Paul G. Hellewell,^b
Hannah J. Kendall,^a Christopher Lowe,^a Robert Maxey,^a John G. Montana,^{a,*}
Robert Naylor,^c C. Louise Picken,^a Karen A. Runcie,^a Verity Sabin,^a
Bishwa R. Tuladhar^b and Julie B. H. Warneck^a

^aCelltech-Chiroscience Ltd, Granta Park, Abington, Cambridge CB1 6GS, UK

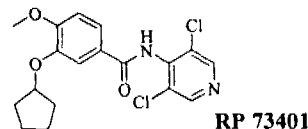
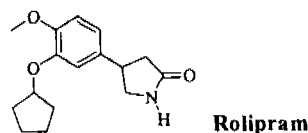
^bDepartment of Pharmacology, National Heart and Lung Institute, Dovehouse St, London SW3 6LY, UK

^cDepartment of Pharmacology, University of Bradford, Bradford, BD7 1DP, UK

Received 17 April 2000; revised 12 July 2000; accepted 18 July 2000

Abstract—The synthesis and pharmacological profile of a novel series of 7-methoxybenzofuran-4-carboxamides is described. Some of these compounds were found to be potent inhibitors of phosphodiesterase type 4 (PDE4). © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Phosphodiesterase type 4 (PDE4) is a cAMP-specific phosphodiesterase present in inflammatory cells and airway smooth muscle. It catalyses deactivation of cAMP by hydrolysis of the phosphodiester bond. The elevated levels of cAMP which result from inhibition of PDE4 cause activation of the protein kinases responsible for decreasing inflammatory cell activity and airway smooth muscle tone, leading to suppression of inflammatory cell functions and relaxation of airway smooth muscle.¹ These effects have prompted the investigation of PDE 4 inhibitors as a potential treatment for asthma.² The first selective PDE4 inhibitor to be identified was rolipram,³ which also caused side effects of nausea and emesis. It has been suggested that in addition to binding to the catalytic site on the enzyme, rolipram also binds to a high-affinity site (known as the rolipram binding site)⁴ and it is believed that binding to the high affinity site correlates with the emetic side effects.⁵ Modifications to the structure of rolipram have been carried out to identify compounds with the PDE4 inhibiting properties of rolipram but without the side effects, giving leads such as **RP 73401**, in which the pyrrolidinone moiety is replaced with 3,5-dichloropyridyl-4-carboxamide.⁶



Our objective was to identify PDE4 inhibitors with good selectivity for the catalytic site over the rolipram binding site. Since inhibition of PDE3 may result in cardiotoxicity, selectivity for PDE4 over the PDE3 isozyme is also important.⁷

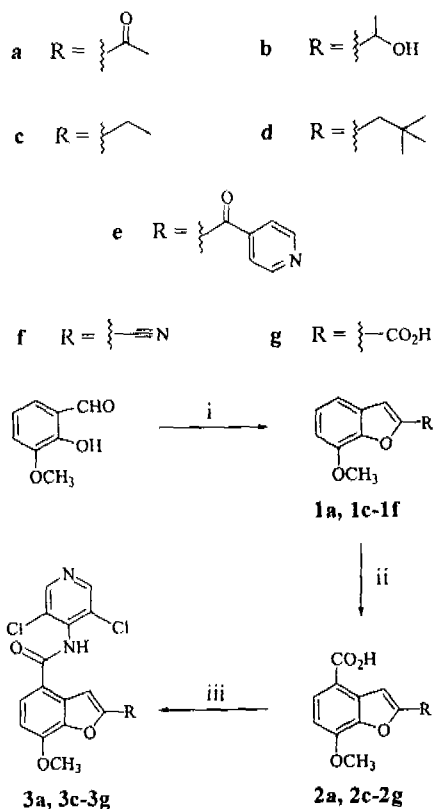
We have prepared a series of novel PDE4 inhibitors in which the 3,4-dialkoxyphenyl unit of **RP 73401** is replaced with a 7-methoxybenzofuran.⁸ A variety of substituents have been incorporated at the 2-position of the benzofuran to investigate their effect on potency and selectivity.

Following the procedure of René and Rey,⁹ *o*-vanillin was reacted with the appropriate α -halo compounds in the presence of ethanolic potassium hydroxide to give the 2-substituted 7-methoxybenzofurans **1a**, **1e** and **1f**.

*Corresponding author. Tel.: +44-1223-896513; e-mail: johnmontana@chiroscience.com

214 210

1c and **1d** were obtained by Wolff–Kishner reduction of the corresponding carbonyl compounds. 7-Methoxybenzofuran-2-carboxylic acid **1g** was commercially available.¹⁰ Introduction of a carboxylic acid at the 4-position of the 2-substituted benzofurans **1a** and **1c–1g** was carried out either by bromination followed by carbonylation, or by formylation followed by oxidation. The resulting acids **2a** and **2c–2g** were converted to acid chlorides and then coupled with the anion of 4-amino-3,5-dichloropyridine (preformed using sodium hydride in DMF) to give **3a** and **3c–3g** (Scheme 1). **3a** was reduced to the alcohol **3b** using sodium borohydride.



Scheme 1. Reagents: (i) XCH_2R , KOH, EtOH; (ii) Br_2 , MeOH, then CO, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , H_2O , THF or TiCl_4 , $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$, then NaClO_2 , NaHPO_4 , tBuOH ; (iii) $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$, DMF, CH_2Cl_2 then 4-amino-3,5-dichloropyridine, NaH, DMF.

Table 1. 2-Substituted benzofuran-4-carboxamides^a

	PDE4 IC_{50} ¹¹	RBA IC_{50} ¹²	PDE4:RBA ^b	PDE3
Rolipram	3.5	0.02	175	27%
3a	0.0016	0.0434	0.037	32%
3b	0.0086	0.0188	0.46	23%
3c	0.027	0.023	1.17	46%
3d	0.017	0.075	0.23	34%
3e	0.00241	0.0081	0.30	7%
3f	0.0068	0.0065	1.05	31%
3g	0.77	1.65	0.47	38%

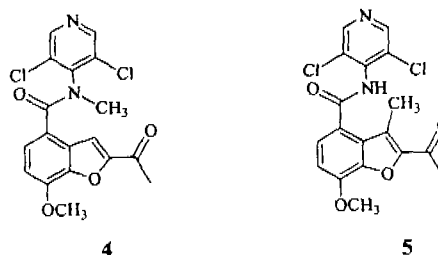
^aValues are shown as IC_{50} (μM) or percent inhibition at 20 μM and are the means of at least two experiments. RBA = rolipram binding assay.

^bPDE4 was obtained from human U937 cells, rolipram binding protein was obtained from rat brain tissues, and PDE3 was obtained from human platelets.

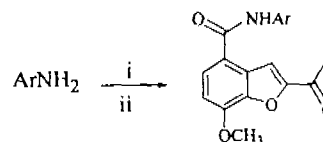
The 7-methoxybenzofuran-4-carboxamides **3a–3g** were screened in in vitro assays (Table 1).

The 2-acetylbenzofuran **3a** was found to be the best compound in the series **3a–3g**. It was a potent inhibitor of PDE4, showed excellent selectivity for the catalytic site over the rolipram binding site, and was inactive against PDE3. The alcohol **3b** was also a potent inhibitor of PDE4, but its ratio of binding to the catalytic site compared with binding to the rolipram site was not as good as that of the ketone **3a**. The ethyl compound **3c** was 10-fold less potent than the ketone **3a**, illustrating the need for a hydrogen-bonding group at the 2-position for optimal activity. Replacing the cyclopentyl group in rolipram with bulky lipophilic substituents has been reported to improve the PDE4:RBA ratio,¹³ but in this series the 2,2-dimethylpropyl compound **3d** was found to be 10-fold less selective than the 2-acetyl compound **3a**. The pyridylcarbonyl compound **3e** and the nitrile **3f** were both very potent inhibitors of PDE4, but their PDE4:RBA ratios were not satisfactory. The carboxylic acid **3g** had little PDE4 inhibitory activity.

Having identified the 2-acetyl-7-methoxybenzofuran **3a** as a potent selective inhibitor of PDE4, we went on to investigate the effect of methylating the amide nitrogen and the 3-position of the benzofuran ring on potency and selectivity. The *N*-methyl and 3-methyl analogues of **3a** (**4** and **5** respectively) were prepared and screened in in vitro assays. They showed only modest PDE4 inhibitory activity (Table 2).



We also investigated the effect of replacing the 3,5-dichloropyridyl moiety with other substituted 6-membered aromatic rings. A variety of aromatic amines were coupled



Scheme 2. Reagents: (i) NaH, DMF; (ii) 2-acetyl-7-methoxybenzofuran.

Table 2. Methylated 2-acetylbenzofuran-4-carboxamides^a

	PDE4 IC_{50} ¹¹	RBA IC_{50} ¹²
4	0.33	0.15
5	0.32	0.16

^aValues are shown as IC_{50} (μM) and are the means of at least two experiments. RBA = rolipram binding assay.

Table 3. *N*-Heterocyclic 2-acetylbenzofuran-4-carboxamides^a

	Ar	PDE4 IC ₅₀ ¹¹	RBA IC ₅₀ ¹²	PDE4:RBA
3a	3,5-Dichloropyrid-4-yl	0.0016	0.0434	0.037
6a	3-Chloropyrid-4-yl	0.0063	0.032	0.197
6b	Pyrid-4-yl	0.12	0.25	0.48
6c	2-Chloropyrid-3-yl	0.875	0.199	4.40
6d	3-Methylpyrid-2-yl	0.452	1.85	0.24
6e	5-Chloropyrimidin-4-yl	0.164	0.0596	2.75
6f	2-Chlorophenyl	0.054	0.248	0.21
6g	2,6-Dichloro-4-cyanophenyl	0.0851	0.228	0.37

^aValues are shown as IC₅₀ (μM) and are the means of at least two experiments. RBA = rolipram binding assay.

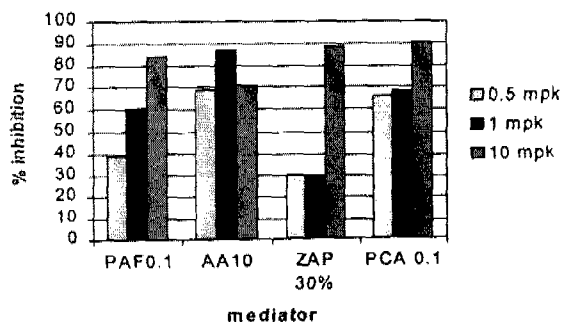


Figure 1. Inhibition of eosinophilia in the guinea pig by oral dosing of 3a. Values are shown are the means of two experiments.

with 2-acetyl-7-methoxybenzofuran 4-carboxylic acid (Scheme 2) to give the compounds 6a–6h, which were screened in in vitro assays as described above (Table 3).

The monochloropyridyl compound 6a was almost as potent as the dichloro analogue 3a, but its ratio was inferior. The pyridyl compound 6b was much less active, indicating that for good activity against PDE4 it was essential to have at least one substituent *ortho* to the amide bond. Moving the pyridine nitrogen around the ring as in 6c and 6d was also detrimental. Location of the pyridine nitrogen *meta* to the amide bond (6c) resulted in selectivity for the rolipram binding site over the catalytic site, as did incorporation of a second nitrogen into the ring as in the pyrimidine 6e. Removing the pyridine nitrogen (6f) caused a 10-fold drop in activity. A nitrile substituent *para* to the amide bond was tolerated, but the 4-cyano-2,6-dichlorophenyl compound 6g was neither as active nor as selective as the corresponding dichloropyridyl compound 3a.

On the basis of its high potency against PDE4 and good selectivity for the catalytic site over the rolipram binding site, compound 3a was selected for evaluation in a guinea pig skin eosinophilia model.¹⁴ It was administered po at 0.5, 1 and 10 mpk, and showed good activity across a range of mediators¹⁵ as shown in Figure 1.

3a was also assessed for emetic and CNS side effects in a ferret emesis model.¹⁶ Neither emesis nor CNS effects were observed when 3a was dosed orally at 10 mpk indicating that there is a significant difference between the efficacious and emetic doses for this compound.

In summary, we have identified a series of novel benzo-

furan based PDE4 inhibitors. The 2-acetyl compound 3a showed good oral activity in a functional model of inflammation at doses which showed none of the CNS and emetic side effects associated with the prototypical PDE4 inhibitor, rolipram. Work is now in progress to optimise this lead.

References and Notes

- Nicolson, C. D.; Shahid, M. Pulmon. *Pharmacol.* **1994**, *7*, 1; Palacios, J. M.; Beleta, J.; Segarra, V. *Il Farmaco* **1995**, *50*, 819.
- (a) Cavalla, D.; Frith, R. *Current Medicinal Chemistry* **1995**, *2*, 561. (b) DeBrito, F. B.; Souness, J. E.; Warne, P. J.; *Emerging Drugs* **1997**, *2*, 249.
- Scwabe U.; Miyake M.; Ohga Y.; Daly J. *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 900.
- (a) Muller, T.; Engels, P.; Fozard, J. R. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 294. (b) Kelly, J. J.; Barnes, P. J.; Giembycz, M. A. *Biochem.* **1996**, *318*, 425. (c) Jacobitz, S.; McLaughlin, M. M.; Livi, G. P.; Burman, M.; Torphy, T. J. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *50*, 891.
- Duplantier, A. J.; Biggers, M. S.; Chambers, R. J.; Cheng, J. B.; Cooper, K.; Damon, D. B.; Egger, J. F.; Kraus, K. G.; Marfat, A.; Masamune, H.; Pillar, J. S.; Shirley, J. T.; Umland, J. P.; Watson, J. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 120.
- Ashton, M. J.; Cook, D. C.; Fenton, G.; Karlsson, J.-A.; Palfreyman, M. N.; Raeburn, D.; Ratcliff, A. J.; Souness, J. E.; Thurairatnam, S.; Vicker, N. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1696.
- Demoliou-Mason, C. D.; *Exp. Opin. Ther. Patents* **1995**, *5*, 417.
- The use of benzofuran rings to replace the 3,4-dialkoxy subunit of rolipram has also been reported Rhone-Poulenc Rorer: McGarry, D. G.; Regan, J. R.; Volz, F. A.; Hulme, C.; Moriarty, K. J.; Djuric, S. W.; Souness, J. E.; Miller, B. E.; Travis, J. J.; Sweeney, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1131.
- René, L.; Reyer, R. B. *Soc. Chim. Fr* **1971**, *12*, 4329.
- Transworld Chemicals Inc.
- Thompson, W. J.; Terasaki, W. L.; Epstein, P. M.; Strada, S. J. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* **1979**, *10*, 69.
- Schneider, H. H.; Schmeichen, R.; Brezinski, M.; Seidler, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *127*, 105.
- Cheng, J. B.; Cooper, K.; Duplantier, A. J.; Egger, J. F.; Kraus, K. G.; Marshall, S. C.; Marfat, A.; Masamune, H.; Shirley, J. T.; Tickner, K. E.; Umland, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1969.
- (a) Teixeira, M. M.; Reyna, S.; Robinson, M.; Shock, A.; Williams, T. J.; Williams, F. M.; Rossi, A. G.; Hellewell, P. G.

212
~~216~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 13/05/2010

Abogado
Margarita Castellanos Abondano
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	05 3399
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	06549
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 80 a 127
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 128 a 146
Folios: 188 a 198 Memorial de 10/03/2009
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|-----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/US03/022401 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 18/07/2003 |
| Publicación. Internacional: | WO04/009557 |
| Fecha Pub. Internacional: | 29/01/2004 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 19/02/2005 |
| Fecha Sol. Nacional: | 18/01/2005 |
- 1.4. Prioridad: US60/396.726 de 19/07/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 183 a 198 Memorial de 10/03/2009

2. Objeto de la invención

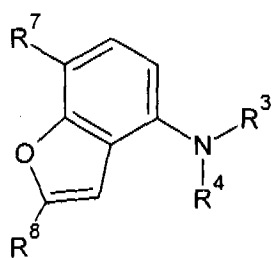
Título de la solicitud

213
~~217~~

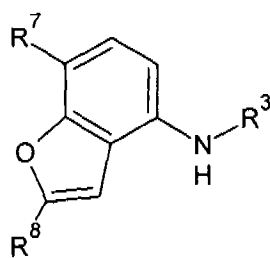
**Compuestos de 6-amino-1H-indazol y 4-aminobenzofurano como
inhibidores de la fosfodiesterasa 4**

Reivindicaciones

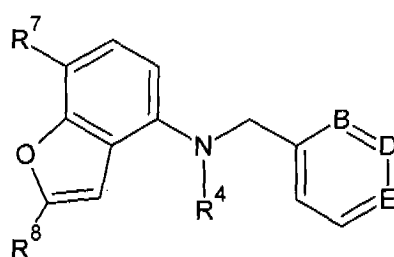
Reivindicaciones 1 a 19: Se reivindican compuestos de fórmula:



Fórmula (II)



Fórmula (IV)



Fórmula (VI)

En particular, se reivindican los compuestos:

7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)aminobenzofurano
2-acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano
1-ciclopentil-3-etil-6-[n-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol

Reivindicaciones 20 y 21: Se reivindica una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Reivindicación 22: Se reivindica una composición que comprende además un agente farmacéutico seleccionado entre otros inhibidores PDE4, bloqueadores del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR e inhibidores de colinesterasa.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere al campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) y específicamente se refiere a la inhibición selectiva de la enzima mediante compuestos novedosos derivados de aminoindazol y aminobenzofurano.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/416// A 61 P²⁵/28** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

En la oportunidad jurídica anterior se le requirió al señor solicitante en los términos del artículo 30 de la Decisión 486 para que precisara el lenguaje técnico utilizado para definir las connotaciones más representativas de los compuestos reivindicados.

En particular, se le indicó que el lenguaje técnico utilizado para definir los radicales R^3 , R^4 y R^5 debía permitir identificar de manera inequívoca la especie funcional a la que se referencia, toda vez que las expresiones a continuación señaladas son imprecisas y cobijan una serie de radicales que no encuentran sustento técnico en la memoria descriptiva de la solicitud.

- a. Heterociclo en donde la porción heterocíclica puede ser aromática o estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O ó S.
- b. Arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono
- c. Carbociclo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono
- d. Cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono

En consecuencia, se recomienda nuevamente tener en cuenta la definición que señalan las normas IUPAC para la denominación de compuestos orgánicos¹, con el fin de que el solicitante caracterice la materia de manera precisa, por medio de

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized $(4n+2)$ pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine ($-C=$) and/or vinylene ($-CH=CH-$) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous π -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane π -electrons corresponding to the Hückel rule $(4n+2)$; an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom; an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

CYCLOALKYL GROUPS:

Univalent groups derived from cycloalkanes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>.

Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.

términos que permitan identificar las especies químicas y funcionales que corresponden a cada radical.

Y en lo que respecta a la materia reivindicada en la cláusula 22 sobre composiciones medicamentosas que comprenden derivados de benzofurano en combinación con otros inhibidores PDE4, bloqueadores de canales de calcio, fármacos anticolinérgicos, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR e inhibidores de colinesterasa, es preciso señalar que dicha materia no cuenta con el sustento descriptivo debido que acredite la efectiva combinación farmacológica de un derivado de la fórmula (II), (IV) ó (VI) con un agente perteneciente a una de las categorías farmacoterapéuticas antes mencionadas. En consideración a esta situación se recomienda eliminar su contenido del alcance de la invención a fin de que la materia reivindicada cumpla con las disposiciones normativas del artículo 30 D. 486 sobre definición clara, precisa y enteramente sustentada en el capítulo descriptivo de la solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 19/07/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5972936	"Benzofuran carboxamides and their therapeutic use"	26/10/1999
D2	DE19628621	"Neue 4-substituierte Benzofurane"	22/01/1998
D3	WO9603399	"Dihydrobenzofuranes"	08/02/1996
D4	Artículo 1*	"7-methoxybenzofuran-4-carboxamides as PDE 4 inhibitors: a potential treatment for asthma"	2000

Anterioridades D1 a D4 en los folios 199 a 215.

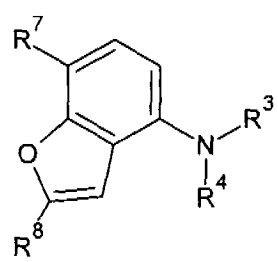
*Artículo 1. Buckley George, et al. "7-methoxybenzofuran-4-carboxamides as PDE 4 inhibitors: a potential treatment for asthma". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2137-2140. Folios 213 a 215.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

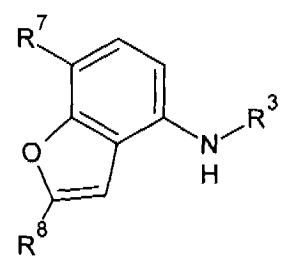
5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos reivindicados y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

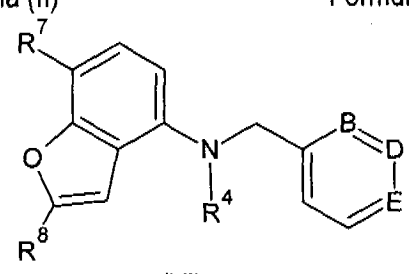
- Se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (II), (IV) y (VI):



Fórmula (II)



Fórmula (IV)

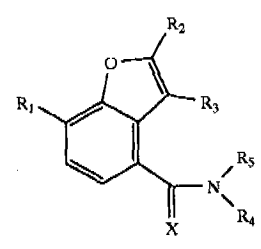


Fórmula (VI)

- El estado del arte previo a la invención presenta las siguientes estructuras:

Anterioridad D1:

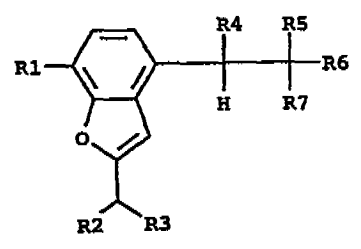
La publicación D1 revela compuestos que presentan el siguiente núcleo:



Y de acuerdo con la publicación los derivados del núcleo de fórmula (i) presentan actividad como inhibidores de fosfodiesterasa PDE4.

Anterioridad D2:

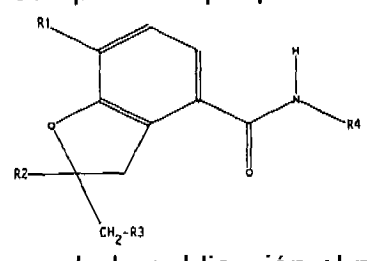
La publicación D2 revela compuestos que presentan el siguiente núcleo:



En el antecedente se agrega que el núcleo de benzofurano de fórmula (I) presenta actividad como inhibidor PDE4.

Anterioridad D3:

La publicación D3 revela compuestos que presentan el siguiente núcleo:

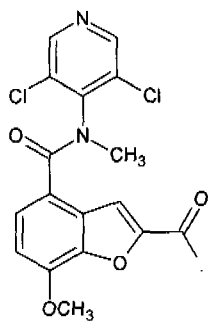


De acuerdo con el resumen de la publicación el núcleo de la fórmula (I) presenta actividad como inhibidores de fosfodiesterasa (PDE).

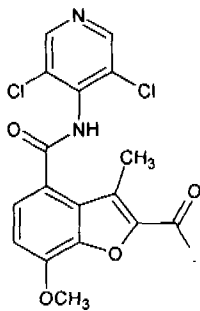
221 217

Anterioridad D4:

La publicación D4 revela compuestos que presentan el siguiente núcleo:



Compuesto (4)



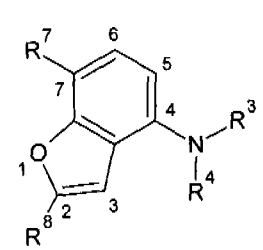
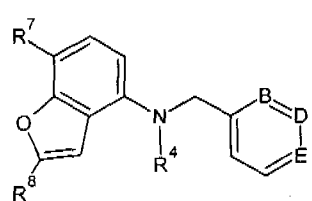
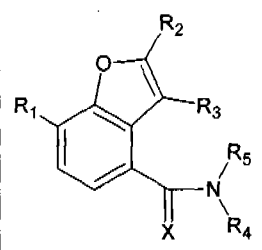
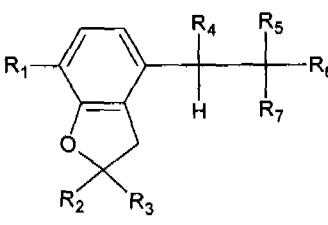
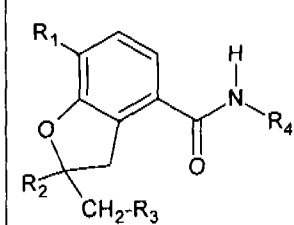
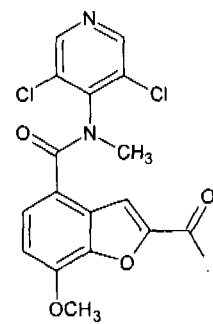
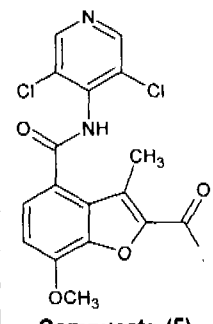
Compuesto (5)

De acuerdo con la publicación los compuestos activos se utilizan para el tratamiento de procesos inflamatorios, toda vez que presentan actividad como inhibidores PDE4.

La tabla que a continuación se presenta evidencia la concentración mínima requerida de los compuestos 4 y 5 para inhibir la actividad de la enzima PDE4.

	PDE4 IC ₅₀	RBA IC ₅₀
4	0,33	0,15
5	0,32	0,16

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	D1 (US5972936)	D2 (DE19628621)	D3 (WO9603399)	D4 (Artículo 1)
Cláusula 1 y 3:  Fórmula (II)  Fórmula (VI) R ⁴ es H, arilo sustituido o insustituido R ⁷ es alcoxi o alquilio R ⁸ es -CO-alquilo C ₁₋₄ ramificado o no ramificado B, D y E es N y los otros dos son C	 Fórmula (i) R ₁ es alcoxi, OH, tioalquil R ₂ y R ₃ son iguales o diferentes y se eligen entre H, halógeno, -OR ₁₀ , CF ₃ , C(=NOR ₆)R ₆ , COR ₁₅ , NR ₈ R ₉ R ₄ es H, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo, S(O) _n R ₁₀ . R ₅ es arilo, heteroarilo, heterociclo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo. X es O, S	 Fórmula (I) R ₁ es alcoxi C ₁₋₄ R ₂ y R ₃ es H, alquilo C ₁₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ R ₄ es H, OH. R ₅ es H R ₄ y R ₅ conjuntamente al átomo que se enlazan forman un anillo C-C R ₆ es H, CN. R ₇ es piridilo	 Fórmula (I) R ₁ es alcoxi C ₁₋₆ , cicloalcoxi C ₃₋₇ , cicloalquil C ₃₋₇ -metoxi, benciloxi. R ₂ es alquil C ₁₋₄ R ₃ es H, alquil C ₁₋₄ R ₄ es fenil, piridil	 Compuesto (4)  Compuesto (5)

Análisis de Diferencias Técnicas:

Con respecto a **D1** las diferencias estriban en que en la posición intermedia entre el anillo de benzofurano y el grupo amino de la posición 4 se encuentra un grupo carbonilo o tio.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que el anillo fusionado de benzofurano no presenta un sustituyente tipo amino en el grupo que está presente en la posición 4.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que como en el caso de la publicación **D1** se presenta un grupo carbonilo intermedio entre el anillo de benzofurano y el grupo amino. Y por otra parte, presenta doble sustitución alquílica sobre la posición 2 del anillo fusionado.

Con respecto a **D4** nuevamente la diferencia estriba en la presencia de un grupo carbonilo intermedio entre el anillo fusionado y el grupo amino.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención se refiere en general al campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) y en particular, a la actividad que presenta el núcleo amino-benzofurano. El diseño estructural reivindicado corresponde a inhibidores de fosfodiesterasa de segunda generación que superan los problemas asociados al compuesto rolipram y otros inhibidores de fosfodiesterasa de primera generación en lo concerniente al perfil farmacológico y a los efectos secundarios.

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte relaciona derivados de benzofurano que presentan sustituyentes tipo carboxamido en la posición 4 del anillo y que conservan la actividad farmacológica asociada a los compuestos reivindicados, por lo que para una persona versada en ciencias farmacéuticas resulta evidente que no existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que las modificaciones que se presentan al grupo farmacofórico no demuestran un efecto técnico inesperado.

Y por otra parte, al combinar efectivamente las enseñanzas de los documentos relacionados en parejas es posible derivar la serie de benzofuranos reivindicada, por lo que para esta Superintendencia resulta claro que la materia tal y como se encuentra reclamada carece de altura inventiva y no existe una relación de causalidad entre las diferencias estructurales halladas y el efecto técnico atribuido a los compuestos.

En consecuencia, la invención no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

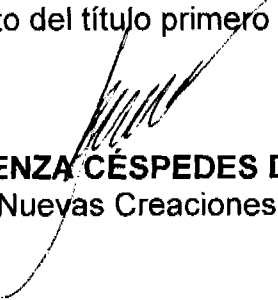
N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US5972936	1 a 22	Nivel Inventivo
D2	DE19628261	1 a 22	Nivel Inventivo

219
273

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D3	WO9603399	1 a 22	Nivel Inventivo
D4	Artículo 1	1 a 22	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 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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
21 MAYO 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1868	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---