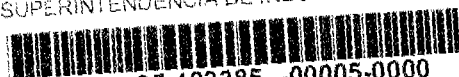


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-123385- -00005-0000

Fecha: 2009-06-01 16:50.46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(Y) Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN, PREPARACIÓN DE ÉSTOS Y USOS DE ÉSTOS". -Clase C07D
235/08.-Expediente número 05-123.385.-

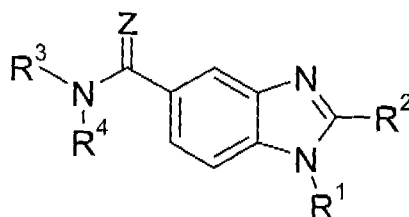
1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 06 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **294** bajo los acápites de Claridad y Novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante de la presente invención ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por cuatro (4) reivindicaciones cuyo sustento se analiza a continuación:

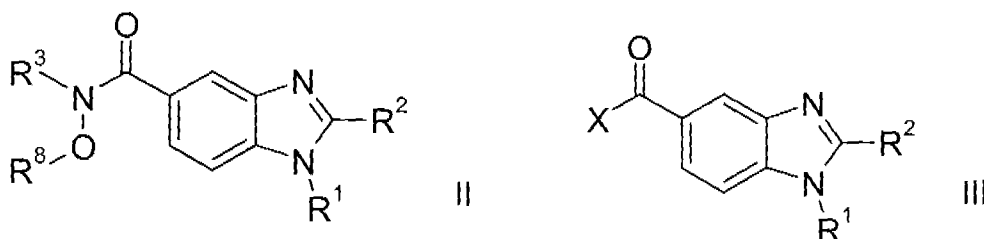
- La nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a proteger un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **en donde los posibles significados de las variables Z, R¹, R², R³ y R⁴ corresponden a aquellos revelados en la reivindicación 4 presentada originalmente.**

La única excepción a lo anterior consiste en que las variables R³ y R⁴ de la nueva reivindicación 1 también pueden representar de forma independiente un átomo de hidrógeno, lo cual encuentra pleno sustento en los compuestos revelados en los ejemplos 5, 12 y 13 de la solicitud (ver las páginas 42 y 48 de la descripción);

- Como consecuencia de lo anterior las reivindicaciones 1, 2 y 3 han sido eliminadas;
- La nueva reivindicación 2 corresponde exactamente a la reivindicación 5 presentada originalmente;
- La nueva reivindicación 3 corresponde básicamente a la reivindicación 7 presentada originalmente, en la cual únicamente se ha modificado la numeración de las reivindicaciones de las que es dependiente; y finalmente,
- La nueva reivindicación 4 se encuentra dirigida a proteger un método para preparar un compuesto de fórmula II:



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula R³NHOR⁸, **y en donde los posibles significados de las variables R¹, R² y R³ corresponden a aquellos revelados en la reivindicación 4 presentada originalmente, y los posibles significados de la variable R⁸ corresponden a aquellos dados a la variable R⁴ que hace parte de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1.**

La única excepción a lo anterior consiste en que las variables R³ y R⁸ de la nueva reivindicación 4 también pueden representar de forma independiente un átomo de hidrógeno, lo cual encuentra pleno sustento en los compuestos revelados en los ejemplos 12 y 13 de la solicitud (ver la página 48 de la descripción).

141
141

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Reivindicaciones

- *"La reivindicación 1 no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales del compuesto de fórmula estructural (I)."*

Teniendo en cuenta lo anterior, y tal como se mencionó previamente en el numeral 3 del presente memorial, el solicitante ha decidido limitar drásticamente el alcance del capítulo reivindicatorio mediante la eliminación de las reivindicaciones 1, 2 y 3 presentadas originalmente.

En este sentido, es claro entonces que los posibles significados de las variables Z, R¹, R², R³ y R⁴ que hacen parte de la estructura química general (I) han sido restringidos a aquellos establecidos en la reivindicación 4 originalmente presentada, con las excepciones que fueron mencionadas y analizadas previamente en el presente escrito.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente invención es claro, conciso y se encuentra plenamente soportado en la descripción de la solicitud, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

- *"La reivindicación 6; está caracterizando un compuesto no por su estructura química, sino por su uso. La misma no se acepta."*

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 6 presentada originalmente, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"La reivindicación 8; en ésta se desea proteger un método para preparar el compuesto de fórmula (II), el cual está descrito de forma general y en el cual simplemente se mencionan reacciones comunes en química; de igual manera los radicales de las fórmulas involucradas en el proceso, tampoco se encuentran sus radicales inequívocamente definidos."*

Frente a éste particular inicialmente me permito señalar que la reivindicación 8 presentada originalmente corresponde básicamente a la nueva reivindicación 4, la cual se encuentra dirigida a proteger un proceso de síntesis de compuestos de fórmula general (II) que consiste en la reacción de compuestos de fórmula general (III) con compuestos de fórmula R^3NHOR^8 .

Ahora, tal y como se demostrará en los numerales 5 y 6 del presente memorial, los compuestos de fórmula II resultan ser novedosos e inventivos frente a las enseñanzas del arte previo, razón por la cual resulta evidente que cualquier reacción que conduzca a la síntesis de dichos compuestos también será novedosa e inventiva.

En efecto, el Manual Andino de Patentes establece lo siguiente con respecto al estudio del nivel inventivo de reivindicaciones de proceso:

"...si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto."^{*}

De otra parte y con respecto a la supuesta falta de descripción de las características técnicas del método de síntesis revelado en dicha nueva reivindicación 4, atentamente me permito señalar que la persona medianamente versada en la materia encontraría en los ejemplos 3 a 22 de la descripción de la presente invención (páginas 36 a 58) todos los detalles técnicos específicos que se requieren para poder ejecutar a cabalidad los procesos de síntesis química revelados por el solicitante, esto es, encontraría la descripción detallada de todos los parámetros de laboratorio necesarios para la obtención de los compuestos de fórmula (II).

^{*} SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Lima, Perú: 2004; página 80.

Así mismo, es de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que los posibles significados de las variables R^1 , R^2 , R^3 y R^8 que hacen parte de la estructura química general (II) han sido restringidos drásticamente en el nuevo capítulo reivindicatorio. En este sentido, es claro que con las modificaciones realizadas por el solicitante los significados de dichas variables son escogidos entre listas de grupos químicos específicamente definidos, más no a partir de grupos químicos generales.

En consecuencia, me permito manifestar que la nueva reivindicación 4 también cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

- *"Las reivindicaciones 1 a 3 y 8: las palabras y/o expresiones: "opcionalmente", "por uno o más"; no son concisas; por tanto no permiten delimitar la materia, allí a proteger"*

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión NO incluye las expresiones "por uno o más", "opcionalmente" o cualquier otra expresión que le reste claridad y concisión a la materia allí revelada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

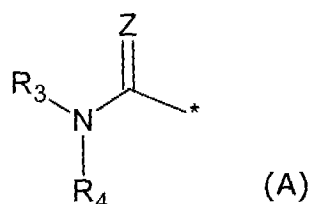
5. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

El señor Examinador ha objetado la novedad de la presente solicitud de patente con base en las enseñanzas del documento **EP 0882718 (D1)**.

En este sentido, el señor Examinador afirma que la materia descrita en el documento D1 afectaría la novedad del capítulo reivindicatorio de la presente invención debido a que ni los compuestos de fórmula (I) ni sus composiciones farmacéuticas son nuevos.

Ahora bien, en respuesta a lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que ninguno de los compuestos revelados en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión cae dentro del alcance de las enseñanzas del documento D1, tal como se demuestra a continuación:

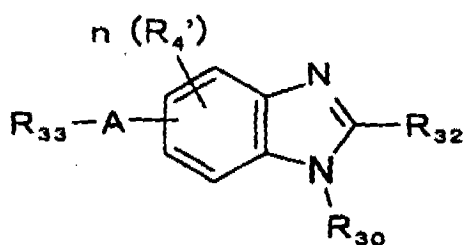
- En primer lugar, de acuerdo con la nueva reivindicación 1 los compuestos de la invención en cuestión se caracterizan por presentar el siguiente radical en la posición 5 del grupo bencimidazol:



donde Z representa $0=$; y ,

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-4-metil-isoxazolidin-2-ilo y N-morfolinilo.

- Ahora bien, del atento análisis del documento D1 es claro que los compuestos enseñados en dicha anterioridad que se caracterizan por presentar el mismo radical (A) en la posición 5 del grupo bencimidazol, también se caracterizan porque dicho grupo bencimidazol se encuentra sustituido en la posición 1 por un radical bencilo.
- Sin embargo, ninguno de los compuestos revelados en la presente solicitud presenta un radical bencilo en la posición 1 del grupo bencimidazol (tal y como puede corroborarse a partir de la atenta lectura de los posibles significados de la variable R^1), hecho que demuestra que dichos compuestos no eran conocidos previamente en el estado de la técnica.
- Asimismo es claro que de acuerdo con las enseñanzas explícitas del documento D1 en relación con la fórmula (X) allí revelada, el grupo $n(R4')$ NO hace parte de la estructura química general (X) tan sólo cuando la variable R_{30} equivale a hidrógeno (página 8, líneas 19 y 20 del documento D1):



Fórmula química (X)
enseñada en el documento

Por lo tanto, es posible concluir que el documento D1 únicamente enseña compuestos caracterizados porque: i) la variable R_{30} es hidrógeno y el grupo $n(R4')$ no existe, o porque: ii) la variable R_{30} es diferente de hidrógeno y entonces la variable $n(R4')$ representa algún radical hidrocarbonado halogenado o no halogenado que está enlazado al grupo bencimidazol.

Ahora bien, de manera completamente contraria a lo anterior, los compuestos revelados en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión se caracterizan porque la posición 1 del grupo bencimidazol (la cual corresponde a la posición de la variable R_{30} en la fórmula (X) enseñada en D1) NO puede estar sustituida con un átomo de hidrógeno, demostrando una vez más que dichos compuestos no eran conocidos previamente en el estado de la técnica.

En consecuencia me permito manifestar que la materia técnica revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso con respecto a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Por último considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que los compuestos enseñados en el documento D1 se caracterizan por actuar como inhibidores de la enzima PDE-5 o como agentes moderadores del nivel de azúcar en la sangre, razón por la cual dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades como diabetes, síndrome de la resistencia a la insulina, hiperlipidemia, arterosclerosis, desórdenes cardiovasculares, hiperglicemia, hipertensión, estenocardia, falla cardíaca congestiva, entre otras enfermedades relacionadas.

Contrario a lo anterior, los compuestos de la invención en cuestión se caracterizan por presentar actividad farmacológica como ligandos del receptor CB_1 , razón por lo cual resultan útiles en el tratamiento del dolor y otros síntomas o enfermedades relacionadas.

En efecto, el solicitante ha revelado en las páginas 28 a 30 de la descripción los procedimientos experimentales llevados a cabo para realizar la evaluación biológica de los compuestos de la invención, así como ha revelado que, por ejemplo, los valores IC_{50} por el receptor CB_1 para la mayoría de los compuestos de la invención se encuentra en el rango entre 16,2 nM y 5655,7 nM.

Por lo tanto, es evidente que una persona medianamente versada en la materia no encuentra en el documento D1 ningún tipo de indicación técnica que le sugiera que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en la presente invención, dichos novedosos compuestos se caractericen por presentar una sorprendente actividad farmacológica como ligandos del receptor CB_1 y por ende sean útiles en el tratamiento del dolor y/o enfermedades relacionadas.

En consecuencia, me permito manifestar que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión se caracteriza por presentar un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. CONCLUSIÓN

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, es evidente que en razón a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como a los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del documento D1, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio (compuesto por 4 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial.

LLOREDA & CIA. S. A.

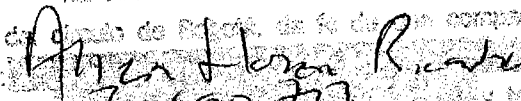
9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

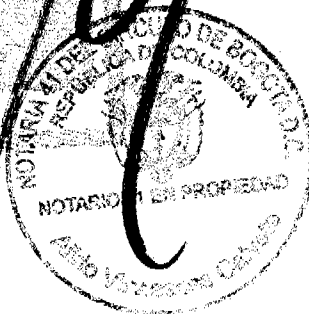
NOTARIA 41 DEL MUNICIPIO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 de Bogotá de Bogotá D.C. de fe de compareció
personalmente: 
Identificada (a) con: 39.690.713 tarjeta
profesional de abogado No. 5324 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto 2282/59 mod. 36)

5 MAYO 2009

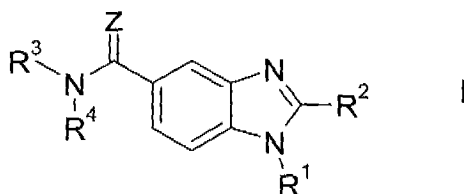

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde,

Z es O=;

R¹ es seleccionado entre ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metilo), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo y 5-(2-metiltiazolilo);

R² es seleccionado entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, N-morfolinilo, y 2-metoxi-2-propilo; y

R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxí, metoxi y etoxi; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno conectado allí, forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-ilo, N-morfolinilo.

2. Un compuesto seleccionado de:

- 2-ter-butil-N,N-dietil-1-{[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil}-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N,N*-dietil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-*N*-morfolin-4-il-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol,
- 1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol,
- 1-(ciclohexilmetil)-5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol,
- 1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol,
- (4*R*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,
- (4*S*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metoxi-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etoxi-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etil-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

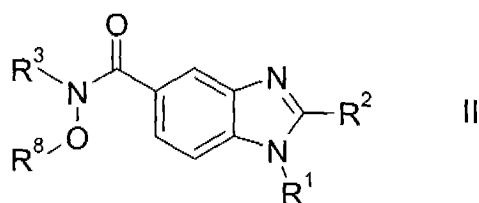
147
147

- (4*R*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,
- (4*S*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1*H*-bencimidazol,
- (4*R*)-2-[[2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-4-metilisoxazolidin-4-ol,
- (4*S*)-2-[[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetilpropil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]isoxazolidin-4-ol,
- 2-*ter*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-etoxi-*N*-etil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 2-*ter*-butil-*N*-metoxi-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 2-*ter*-butil-5-(isoxazolidin-2-ilcarbonil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol,
- 2-*ter*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,

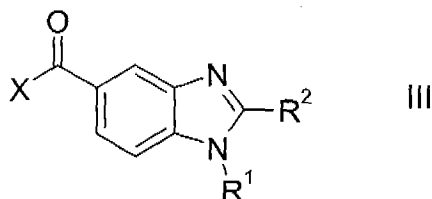
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un método para preparar un compuesto de formula II:



que comprende el paso de la reacción de un compuesto de formula III,



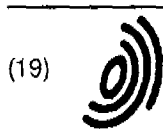
con un compuesto R^3NHOR^8 para formar el compuesto de formula II, en donde:

X es seleccionado de Cl, Br, I y OH;

R^1 es seleccionado de ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, etilo, propilo, adamantilo, adamantilmetilo, alilo, isopentilo, bencilo, metoxietilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, ciclohexiloxi, ciclohexilamino, dimetilaminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, 1-pirroliletilo, 1-morfolinoetilo, 4,4-difluorociclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-pirrolidilmetilo, N-metil-2-pirrolidilmetilo, 2-piperidilmetilo, N-metil-2-piperidilmetilo, 3-tienilmetilo, (2-nitrotiofen-5-il)-metilo, (1-metil-1H-imidazol-2-il)metilo, (5-(acetoximetil)-2-furil)metilo), (2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metilo, y 5-(2-metiltiazolilo);

R^2 es seleccionado de t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, n-pentilo, isopentilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, N-piperidilo, dimetilamino, fenilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, N-morfolinilo, y 2-metoxi-2-propilo; y

R^3 y R^8 son seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi; o R^3 y R^8 junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno a los que están conectados, forman un grupo seleccionado de isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-isoxazolidin-2-ilo, 4-hidroxil-4-metil-isoxazolidin-2-ilo, y N-morfolinilo.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

D₁



(11) EP 0 882 718 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
09.12.1998 Bulletin 1998/50

(21) Application number: 96943331.7

(22) Date of filing: 27.12.1996

(51) Int. Cl.⁶: C07D 235/08, C07D 235/10,
C07D 235/22, C07D 235/24,
C07D 235/26, C07D 235/28,
C07D 235/30, C07D 401/06,
C07D 401/12, C07D 405/06,
C07D 417/14

(86) International application number:
PCT/JP96/03858

(87) International publication number:
WO 97/24334 (10.07.1997 Gazette 1997/30)

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

(30) Priority: 28.12.1995 JP 343425/95
08.10.1996 JP 287676/96

(71) Applicant:
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Osaka-shi Osaka 541 (JP)

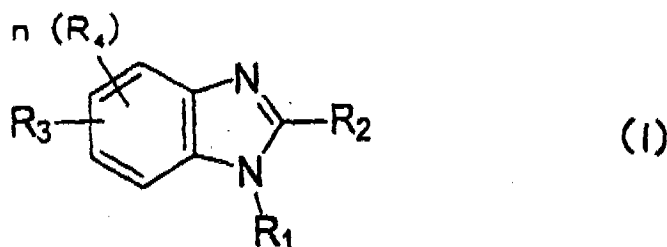
(72) Inventors:
• YAMASAKI, Noritsugu
Hyogo 672-8071 (JP)

• IMOTO, Takafumi
Ibaraki 305 (JP)
• MURAI, Yoshiyuki
Ibaraki 305 (JP)
• HIRAMURA, Takahiro
Ibaraki 305 (JP)
• OKU, Teruo
Ibaraki 305 (JP)
• SAWADA, Kouzou
Ibaraki 305 (JP)

(74) Representative:
VOSSIUS & PARTNER
Siebertstrasse 4
81675 München (DE)

(54) BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(57) Novel benzimidazole derivatives represented by the formula (I):



wherein R₃ is a carboxyl group, a esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group, or their pharmaceutically acceptable salts. Because of their blood sugar-depressing effect or PDE5 inhibitory effect, these compounds or salts thereof are useful as medicines for treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia, or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero-

EP 0 882 718 A1

Description

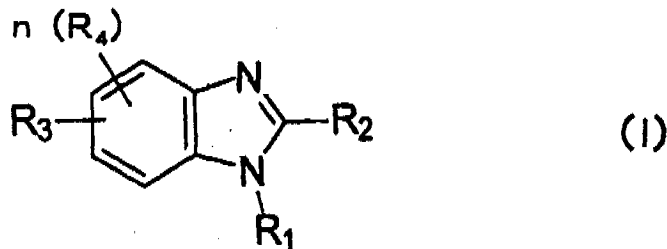
TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel benzimidazole derivatives, and, more precisely, to novel benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts having blood sugar level-depressing activity or PDE5-inhibiting activity. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, such benzimidazole derivatives or their salts.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The subject matter of the present invention is to provide novel benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts, and also pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, such benzimidazole derivatives or their pharmaceutically acceptable salts, and which are useful for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, etc.), syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiotenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.

The present inventors provide pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, any of benzimidazole derivatives of the following formulae (I) to (IV) and (VIII) to (XIV), and their pharmaceutically acceptable salts, which is usable for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications such as diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and diabetic retinopathy, syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiotenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.



In formula (I);

R₁ represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substi-

151
151

fonyl group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic lower alkyl group, or a halo-heterocyclic lower alkyl group; and the aromatic ring moiety in said aryl-lower alkyl group may be substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfo-

R_{28} represents a hydrogen atom, an alkyl group having up to 7 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a hydroxyl group, a mercapto group, an amino group, or a carboxyl group;

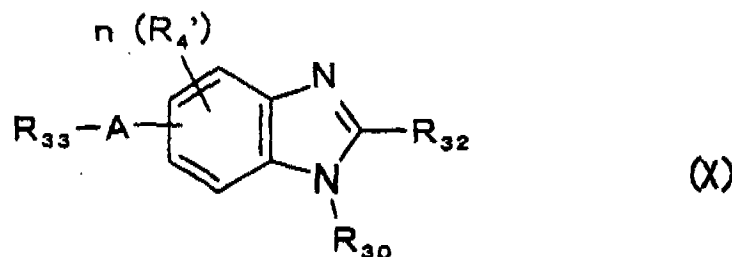
R_{25} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower alkyl group, or a hydroxy-lower alkyl group; and said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

R_{26} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; provided that, when R_{25} and R_{26} are both lower alkyl groups, they may be bonded together to form a ring;

Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; and

R_{29} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group.



In formula (X):

R_{30} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a substituted or unsubstituted aryl-lower alkyl group of a formula:



in which R_{31} represents a hydrogen atom, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkoxy group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryloxy group, or represents an aryl-lower alkoxy group or an aryl-lower alkoxy group substituted by one or two halogen atoms, an arylsulfonyl group, a heterocyclic lower alkyl group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, or a lower alkylenedioxyaryl group; and the alkyl moiety in said aryl-lower alkyl group may be substituted by a lower alkyl group;

R_{32} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkoxy-lower alkyl group, or a heterocyclic lower alkyl group;

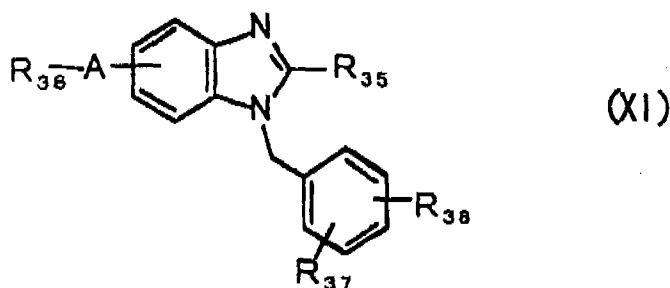
R_{33} represents a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a (2-cyanoaryl)oxycarbonyl group, or a group of a formula:



10 in which Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group; R_{34} represents a lower alkyl group or a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl or heterocyclic group, or represents an aryl group or a heterocyclic group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group;

15 R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group. R_4' may include an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, and halogenated groups of these. R_4' may be either saturated or unsaturated, may be either linear or cyclic, and may even be branched, as the case may be. For the halogenated groups, the type of the halogen therein is not specifically defined, and the number of the halogen substituents therein is not also specifically defined. n means an integer from 0 to 3. Therefore, one, two or three R_4 's may be bonded to the skeleton, or no R_4 ' may be bonded thereto. The position of R_4 ' is not specifically defined and may be any of the ortho-position, the meta-position and the para-position relative to the other substituent. However, when R_{30} is a hydrogen atom, n is 0, or that is, no R_4 ' is bonded to the skeleton.



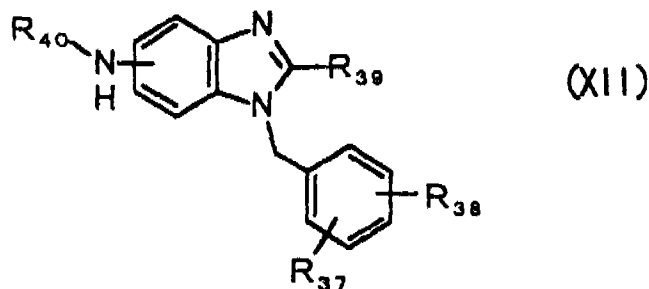
In formula (XI);

35 R_{35} represents a hydrogen atom, an aryl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkyl group, or an aryl-lower alkyl group;

R_{36} represents a carboxyl group, a lower alkoxy-carbonyl group, a heterocyclic lower alkylamino group, or a heterocyclic lower alkylcarbamoyl group;

40 R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkoxy group; and

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; provided that, when R_{35} is a lower alkyl group, A is a lower alkylene group or a lower alkenylene group.



In formula (XII);

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkoxy group;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05-123385
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	9 - 1392

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/GB2004/002427		
Fecha de Presentación Internal.	Junio 09 de 2004		

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: 36 a 97 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 98 a 105 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 120 a 127 | modificado |
| | | Folios: 145 a 148 | modificado |
| 1.3. | Prioridad: | SE 0301699-5 del 10 de Junio de 2003 | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45: | Folios: 140 a 148 | |

2. Objeto de la invención

Título: "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PREPARACION DE ESTOS Y USOS DE ESTOS".

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- ✓ Reivindicaciones 1 a 2: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 3: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 4: Método para preparar el compuesto de fórmula (II)

Exp 2005 123385

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar nuevos compuestos terapéuticos derivados de bencimidazol, que son ligandos del receptor CB1, tales como agonistas y antagonistas o agonistas inversos que sean útiles en el manejo del dolor o tratamientos de otros síntomas o enfermedades relacionadas con efectos secundarios del SNC reducidos o mínimos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un Compuesto de fórmula (I) y su composición farmacéutica y un compuesto de fórmula (III).

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/4184

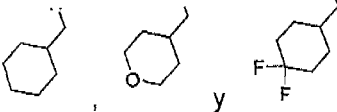
3. De la solicitud de Patente

3.1 Titulo

Se recomienda ajustar el titulo, a lo que se desea proteger a través del capitulo reivindicatorio; ya que los usos con base a la normatividad vigente no son aptentables.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Reivindicación 1 y su dependiente (2); la materia reivindicada en estas presenta falta de soporte, dado que los ejemplos de la Descripción solo presentan soporte para los siguientes radicales:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
Z	Oxigeno
R1	 y
R2	Alquilo (terbutilo y dimetilpropil)
R3 y R4	Son seleccionados independientemente de; Hidrógeno, alquilo (etilo y metilo) y metoxi. Y juntos forman:  no sustituido y sustituido con metilo,  no sustituido y sustituido con OH y metilo, .

- Reivindicación 2: la misma debe hacerse dependiente de la reivindicación 1, ya que la misma se encuentra del alcance de la reivindicación 1.
- La Reivindicación 4; en esta se desea proteger un método para preparar el compuesto de fórmula (II), el cual esta descrito de forma general y en el cual simplemente se mencionan reacciones comunes en química; de igual manera los radicales de las fórmulas involucradas en el proceso, no se encuentran inequívocamente definidos.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que defina el alcance de su invención, de acuerdo a lo señalado anteriormente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 10 de 2003

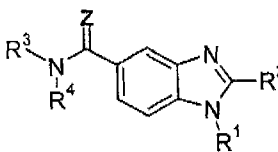
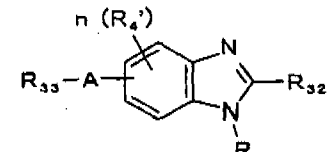
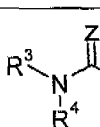
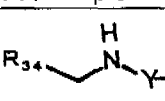
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0 882 718	BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES	Diciembre 27 de 1996

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 3: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-123385	D1 = EP 0 882 718
Compuesto de fórmula (I):  I	D1, divulga compuestos de fórmula (X):  (X)
Donde: R1= Alquilo (etilo, propilo, alilo, isopentilo) R2= Alquilo (t-butilo, n-butilo, n-pentilo, isopentilo), cicloalquilo y alquilheterociclilo	Donde: R30= Alquilo R32= Alquilo, cicloalquilo y alquilheterociclilo (R4')n= no existe el radical, cuando n=0 A= enlace simple
 Z= O R3 y R4= Hidrógeno, alquilo (etilo y metilo) y metoxi.	 R33= Y= Grupo carbonilo Hidrógeno y Alquilo R34= Alquilo Págs.7 y 8 del Documento
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (X) Pág. 3 del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación 1 y sus dependientes y la reivindicación 3; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) ni sus composiciones farmacéuticas.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con el fin de subsanar las objeciones expuestas en el concepto técnico No. 294; el solicitante presenta las siguientes argumentos técnicos y modificaciones:

- En folios 140 a 141, el solicitante indica que realiza modificaciones en el capítulo reivindicatorio.
- En folio 141 a 142; en lo relacionado a Claridad de la solicitud, el solicitante dice:
 - Se restringió drásticamente el capítulo reivindicatorio
 - La antigua reivindicación 6 se eliminó
 - Se restringieron drásticamente los radicales correspondientes al método de síntesis para obtener un compuesto de fórmula general (II)
 - Se eliminaron dentro del nuevo capítulo reivindicatorio, las palabras y/o expresiones ambiguas

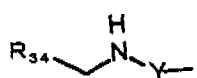
Al respecto, esta oficina acepta lo justificado por el solicitante; y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

- En folios 142 a 143; en lo relacionado a la Evaluación del Novedad, el solicitante dice:

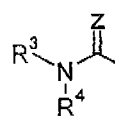
Que con base al nuevo capítulo reivindicatorio, el documento D1 (EP 0882718); ninguno de los compuestos revelados, caen dentro de las enseñanzas de D1; puesto que:

- D1 se caracteriza por presentar un radical (A) en la posición 5 del grupo bencimidazol y este se encuentra sustituido por un radical bencilo en la posición 1.

A lo anterior, y como se puede ver en el numeral 5 relacionado con el análisis de patentabilidad (tabla comparativa) de este concepto, el radical (A) corresponde a un enlace simple, siendo R33 el radical

correspondiente a un grupo: R33=  (Xb)

Y= Grupo carbonilo y R34= Alquilo; el cual corresponde al grupo

 de la solicitud en estudio, el cual se encuentra en la posición 5 del grupo bencimidazol.

- D1 no enseña que el grupo n (R4') haga parte de la estructura química general de la fórmula (X), cuando R30 equivale a Hidrógeno.

A lo anterior, y como se puede ver en el numeral 5 relacionado con el análisis de patentabilidad (tabla comparativa) de este concepto, el radical R30 corresponde a un grupo Alquilo; como se verifica en el folio 134, línea 34.

- En folios 143 y reverso; en lo relacionado a la Evaluación del Nivel Inventivo, el solicitante dice:

Que los compuestos enseñados en D1 (EP 0882718), se caracterizan por actuar como inhibidores de PDE-5, mientras que los de la solicitud su actividad farmacológica esta como ligandos del receptor CB1.

A lo anterior, esta oficina se permite señalar, que como los compuestos no son nuevos, no es relevante hacer el análisis de Nivel Inventivo para considerar la actividad.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0 882 718	1 a 3	Novedad

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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 109	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---