



No. 07-127657- -00005-0000

Fecha: 2011-11-22 15:50:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-1029

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 07.127.657

Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **THERAVANCE, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13196 notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2011, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 24 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. **No es una Invención**

El examinador objeta la reivindicación 35 por tratarse de un método de análisis, el cual no es patentable. Con el fin de subsanar esta objeción el solicitante elimina la reivindicación 35 del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. **Excepciones a la Patentabilidad**

El examinador objeta las reivindicaciones 31 – 34 por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento, las cuales no son patentables. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina las reivindicaciones en comento.

4. **Reivindicaciones de Uso**

El examinador objeta las reivindicaciones 21 – 23 por tratarse de reivindicaciones de uso, las cuales no son patentables. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina las reivindicaciones en comento.

P-1125

5. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad de la solicitud argumentando que el sustituyente C_{1,4} alquilo ya está contenido dentro de la definición del sustituyente C_{1,5} alquilo en la definición de la variable X en la opción (b) de la reivindicación 1. Al respecto el solicitante argumenta que si bien el examinador está en lo cierto respecto a que es innecesario mencionar los dos, así mismo el solicitante considera que la presencia de ambas definiciones no le resta claridad al contenido de la reivindicación por lo que no ve la necesidad de eliminar ninguna de ellas.

Así mismo, el examinador objeta el uso de la expresión “solvato”, argumentando que el mismo no se encuentra sustentado por la descripción. El respecto, el solicitante quisiera anotar que en las páginas 4, 5, 7 y otras de la descripción se menciona la misma palabra por lo que, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 21 de la Decisión 486, el uso de dicha expresión se encuentra plenamente sustentado por la descripción y debe ser aceptado

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 15 y 16, argumentando que los resultados de calorimetría diferencial allí reclamados son para el mismo compuesto pero a diferentes temperaturas. Al respecto, el solicitante quisiera anotar que en las páginas 12 y 29 – 33 de la descripción se establece claramente que los compuestos de fórmula (I) tienen un centro quiral y que se pueden obtener tres formas cristalinas principales definidas mediante diferentes espectros de calorimetría. Más aún, en la página 30 se establece claramente que el perfil de calorimetría de la forma cristalina I corresponde al rango entre 146 °C y 148°C establecido en la reivindicación 15; por su lado en la página 32 se describe claramente que la forma cristalina II se caracteriza por un perfil entre 143 °C y 145°C. En vista de lo anterior, el objeto de las reivindicaciones 15 y 16 es perfectamente claro y la objeción del examinador carece de sustento técnico.

El examinador objeta la reivindicación 20 por reclamar un compuesto caracterizado por su uso. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina la reivindicación 20 del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto. El examinador objeta las reivindicaciones 26 y 30 por carecer de claridad, el solicitante elimina dichas reivindicaciones.

En vista de lo anterior, el solicitante considera que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requisito de claridad.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando carece de altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de D1 y

D2. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

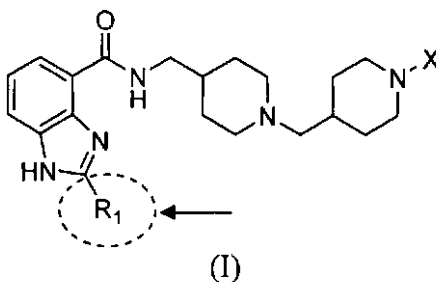
En primer lugar, el solicitante quisiera llamar la atención del examinador a la materia objeto de las anterioridades D1 y D2. Como se puede observar, la anterioridad D1 se relaciona con **agonistas** en tanto que la anterioridad D2 divulga **antagonistas**, por lo que la combinación de dichas anterioridades como la plantea el examinador solo resulta obvia si se hace un estudio retrospectivo de la solicitud.

De igual forma, puesto que las anterioridades D1 y D2 se relacionan con materia completamente diferente, no existe ningún fundamento técnico lógico que lleve a un experto medio en la materia realizar las sustituciones de D2 en los compuestos de D1 ya que ninguno de dichos documentos enseña o sugiere que dichas sustituciones puedan realizarse con alguna posibilidad de éxito. Se le recuerda respetuosamente al examinador que los compuestos químicos no son simples sistemas modulares, donde las sustituciones se efectúan simplemente reemplazando compuestos sin que esto tenga un efecto sobre la actividad de la molécula.

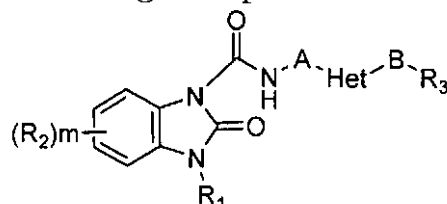
Realizar una sustitución puede tener implicaciones sobre la actividad biológica de la molécula, su reactividad, biodisponibilidad y métodos de obtención, así que para ningún experto medio en la materia es obvio simplemente reemplazar los sustituyentes de un compuesto **antagonista** en una molécula de un **agonista** con alguna esperanza de que la molécula resultante tenga la actividad deseada.

Por otro lado, para el solicitante es claro que el examinador ha pasado por alto algunas diferencias claves entre los compuestos de D1 y los de la presente solicitud, diferencias que no son subsanadas simplemente combinando D1 con D2. Como se verá a continuación las diferencias van más allá de lo establecido por el examinador cuando dice que *"El compuesto, objeto de esta solicitud se diferencia de D1, en que R1 es un alquilo, la amida sustituida está en la posición 4 sobre el anillo de benzimidazol y otros significados de X (b a ff)"*.

En primer lugar, el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud tiene la siguiente estructura:

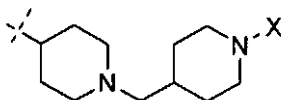


Donde R₁ se define como C_{3,5} alquilo opcionalmente sustituido con -OH. En contraste, la anterioridad D1 divulga compuestos de fórmula:

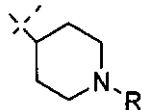


Los compuestos de D1 se caracterizan por un heterociclo de benzamidazolona que tiene un sustituyente R₁ en la posición 1, un grupo oxo en la posición 2 y esta sustituido por un nitrógeno en la posición 3, lo cual crea una unidad de urea en el centro de la molécula. Los compuestos de D1 claramente se diferencian de los de la presente solicitud en más que la definición de los sustituyentes para X ya que, de hecho, tienen un heterociclo base diferente sustituido en posiciones diferentes.

En segundo lugar, aún si de modo argumentativo aceptáramos que la anterioridad D2 es relevante para la presente solicitud, lo cual no es cierto ya que divulga materia completamente diferente, el experto medio podrá observar que el patrón de sustituciones planteado en D2 es completamente diferente al que se menciona en la presente solicitud. Por ejemplo, donde la presente solicitud reclama compuestos del grupo:



La anterioridad D2 menciona:



Donde R es metilo, etilo, propilo, butilo o [(metilsulfonyl)amino]etilo, ver la tabla 2 en la página 2809. Más aún, mientras que la presente solicitud requiere un sustituyente en la posición 2 de el grupo benzimidazola, o sea el sustituyente R₁ indicado por la flecha en la fórmula de arriba, en tanto que la referencia D2 enseña de manera específica sustituciones en las posiciones 1, 6 y 7 pero **no** en la posición 2.

En vista de todo lo anterior, no existe ninguna razón técnica valida para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 con la esperanza de obtener los compuestos de la presente solicitud. Los argumentos anteriores también refuerzan la idea del estudio retrospectivo de la solicitud, ya que ninguna de las sustituciones propuestas por el examinador se puede lograr de manera obvia de la combinación directa de las enseñanzas de D1 y D2.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

5

presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de patentabilidad, claridad y altura inventiva respecto a la materia objeto del capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,

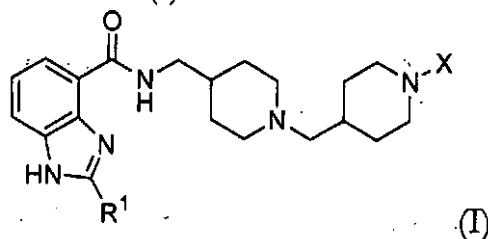


DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

5

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es $C_{3,5}$ alquilo, opcionalmente sustituido con -OH; y

X se selecciona entre

(a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es $C_{1,4}$ alquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo en donde n es 0 o 1;

(b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 se selecciona entre :

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre $C_{1,4}$ alquilo, halo, $C_{1,4}$ alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$, $C_{1,5}$ alquilo, $C_{4,5}$ cicloalquilo, y

$-(CH_2)_m$ -A en donde m es 0 o 1 y A se selecciona entre amino, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

(c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno o $C_{1,3}$ alquilo, y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre $C_{1,4}$ alquilo, halo, $C_{1,4}$ alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$;

(d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno o $C_{1,3}$ alquilo y R^7 es hidrógeno, -OH, o $C_{1,3}$ alquilo; o R^6 y R^7 juntos forman oxo o $-(CH_2)_2$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre $C_{1,4}$ alquilo, halo, $C_{1,4}$ alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o $C_{1,3}$ alquilo, y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre $C_{1,4}$ alquilo, halo, $C_{1,4}$ alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$; y

(f) $-S(O)_2R^{11}$ en donde R^{11} se selecciona entre $C_{1,3}$ alquilo, $-CH_2$ -fenilo, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, 2,4-dimetilisoxazolilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre $C_{1,4}$ alquilo, halo, $C_{1,4}$ alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$;

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es C_{3-5} alquilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R^1 es isopropilo o *ter*-butilo.
4. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)OR^2$.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde R^2 es C_{1-3} alquilo o fenilo.
6. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)R^3$.
7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$.
8. El compuesto de la reivindicación 2 en donde X es $-C(O)NR^4R^5$.
9. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:
 R^1 es C_{3-4} alquilo; y
X se selecciona entre :
 - (a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es C_{1-3} alquilo o fenilo;
 - (b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, y $-CF_3$; furanilo; o tiofenilo;
 - (c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo;
 - (d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, $-OH$, o metilo; o R^6 y R^7 juntos forman oxo o $-(CH_2)_2$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo;
 - (e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o metilo y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo; y
 - (f) $-S(O)_2R^{11}$ en donde R^{11} es metilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo y halo.
10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde:
 R^1 es isopropilo o *ter*-butilo; y
X se selecciona entre :
 - (a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es metilo o fenilo;

(b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre metilo, cloro, fluoro, y $-CF_3$; furan-2-ilo; o tiofen-2-ilo; y

(c) $-C(O)NR^4R^5$ en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 fluoro o cloro.

11. El compuesto de la reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona entre :

metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
feniléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-clorobenzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2,4-difluoro-benzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilbenzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-fenilcarbamoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}-amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
metiléster de ácido 4-(4-{[(2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(3-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico;
{1-[1-(4-fluorobenzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico; y

sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico y estereoisómeros del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona entre :

metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
metiléster de ácido 4-(4-{[(2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico;
{1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}amida de ácido 2-*ter*-butil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico; y

sales y solvatos aceptables para uso farmacéutico y estereoisómeros del mismo.

13. Metiléster de ácido 4-(4- {[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino o un solvato del mismo.

14. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde el compuesto cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene dos o más picos de difracción en valores de 2θ seleccionados entre $15,08 \pm 0,20$, $15,41 \pm 0,20$, $19,00 \pm 0,20$, $19,70 \pm 0,20$ y $23,68 \pm 0,20$.

15. El compuesto cristalino de la reivindicación 14, donde el compuesto cristalino se caracteriza por un perfil de calorimetría diferencial de barrido que presenta un máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura en el rango de entre aproximadamente 146°C y aproximadamente 148°C .

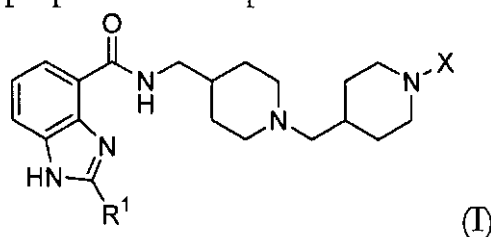
16. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde el compuesto cristalino se caracteriza por un perfil de calorimetría diferencial de barrido que presenta un máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura en el rango de entre aproximadamente 143°C y aproximadamente 145°C .

17. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, donde el compuesto cristalino es un monohidrato.

18. El compuesto cristalino de la reivindicación 17 donde el compuesto cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene dos o más picos de difracción en valores de 2θ seleccionados entre $9,14 \pm 0,20$, $12,41 \pm 0,20$, $12,74 \pm 0,20$, $17,75 \pm 0,20$, $18,47 \pm 0,20$, $20,63 \pm 0,20$, $21,13 \pm 0,20$ y $27,05 \pm 0,20$.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficiente para el uso terapéutico del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo aceptable para el uso farmacéutico.

20. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I),



en donde:

R^1 es C_{3-5} alquilo, opcionalmente sustituido con -OH; y

X se selecciona entre

(a) $-C(O)OR^2$ en donde R^2 es C_{1-4} alquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo en donde n es 0 o 1;

(b) $-C(O)R^3$ en donde R^3 se selecciona entre :

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$,

C₁₋₅alquilo,
 C₄₋₅cicloalquilo, y
 -(CH₂)_m-A en donde *m* es 0 o 1 y A se selecciona entre furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidínilo, tiazolidínilo, 1,1-dioxo isotiazolidínilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

(c) -C(O)NR⁴R⁵ en donde R⁴ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, y R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, y -OCHF₂;

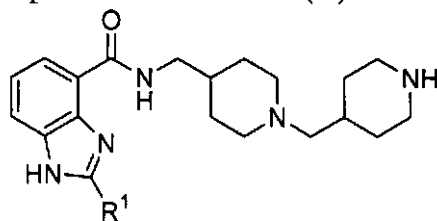
(d) -C(O)C(R⁶R⁷)R⁸ en donde R⁶ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo y R⁷ es hidrógeno, -OH, C₁₋₃alquilo, o oxo; o R⁶ y R⁷ forman -(CH₂)₂-; y R⁸ es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, y -CN;

(e) -C(O)C(HR⁹)OR¹⁰ en donde R⁹ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo, y R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, y -OCHF₂; y

(f) -S(O)₂R¹¹ en donde R¹¹ se selecciona entre C₁₋₃alquilo, -CH₂-fenilo, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidínilo, tiazolidínilo, 1,1-dioxo isotiazolidínilo, 2,4-dimetilisoxazolilo, y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, y -CN;

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



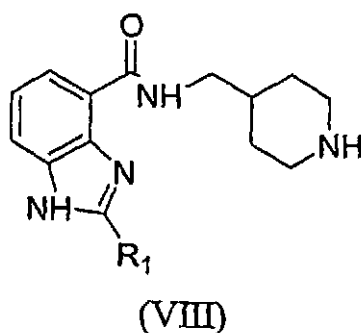
(II)

con un compuesto de fórmula (III):

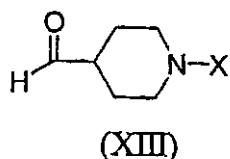


en donde L es grupo saliente;

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

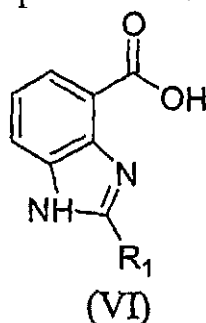


con un compuesto de fórmula (XIII):

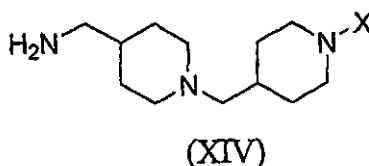


; o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

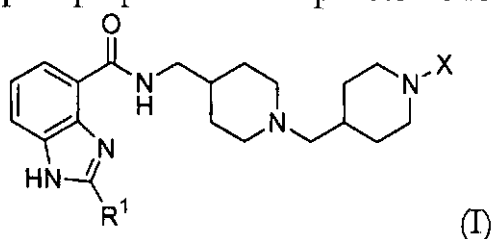


con un compuesto de fórmula (XIV):



para dar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato aceptable para uso farmacéutico o estereoisómero del mismo.

21. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I),



en donde:

R¹ es C₃₋₅alquilo; y

X se selecciona entre

(b) -C(O)R³ en donde R³ se selecciona entre :

fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₄alquilo, halo, C₁₋₄alcoxi, -CF₃, -OCF₃, y -OCHF₂, C₁₋₅alquilo, C₄₋₅cicloalquilo, y

-(CH₂)_m-A en donde m es 0 o 1 y A se selecciona entre furanilo, tiofenilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo, naftalenilo, pirrolilo, tiomorfolinilo,

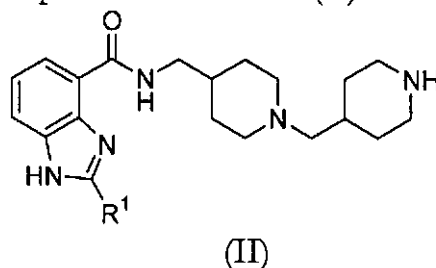
pirrolidinilo, piperidinilo, oxoazetidinilo, tiazolidinilo, 1,1-dioxo isotiazolidinilo, y 2,4-dimetilisoxazolilo;

(d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$ en donde R^6 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo y R^7 es hidrógeno, $-OH$, C_{1-3} alquilo, o oxo; o R^6 y R^7 forman $-(CH_2)_2-$; y R^8 es fenilo o ciclohexilo, en donde fenilo o ciclohexilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y $-CN$; y

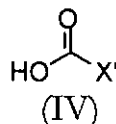
(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$ en donde R^9 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alquilo, halo, C_{1-4} alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCHF_2$;

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato o estereoisómero del mismo, el proceso comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

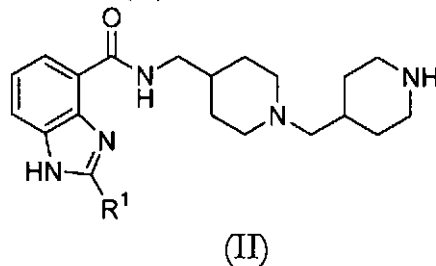


con un compuesto de fórmula (IV):



en donde X' se selecciona entre R^3 , $C(R^6R^7)R^8$, y $C(HR^9)OR^{10}$ para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable para uso farmacéutico o estereoisómero del mismo.

22. Un compuesto de fórmula (II):



en donde R^1 es C_{3-5} alquilo,

o una sal o estereoisómero o derivado protegido del mismo.

23. Un proceso para preparar metiléster de ácido 4-(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil)piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino, el proceso comprende:

(a) dispersar metiléster de ácido 4-(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil)piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico en un diluyente inerte seleccionado entre acetonitrilo, éter, ciclohexano, y acetato de etilo en una proporción de entre aproximadamente 15 mg y 25 mg de metiléster de ácido 4-(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil)piperidin-1-

ilmetil)piperidin-1-carboxílico por mililitro de diluyente para formar una mezcla;
y

(b) dejar evaporar la mezcla para dar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino.

24. Un proceso para preparar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino, el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar (piperidin-4-ilmetil)amida de ácido 2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carboxílico con metiléster de ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico en un diluyente aprótico polar;

(b) agregar acetonitrilo mientras se destila el producto del paso (a) para eliminar el diluyente aprótico polar del producto del paso (a);

(c) preparar una mezcla del residuo a partir de la destilación del paso (b) en acetonitrilo a una concentración de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 mg de metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico por mililitro de acetonitrilo a una temperatura suficiente para disolver el residuo; y

(d) enfriar la mezcla de paso (c) a una temperatura de no más que aproximadamente 20 °C para dar metiléster de ácido 4-(4-{[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-4-carbonil)-amino]metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico cristalino.