

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031034- -00003-0000

Fecha: 2012-04-24 09:48:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 08-031.034

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANÁLOGOS DE 1-(PIPERIDIN-4-IL)-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-2(3H)-ONA Y SU ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR M1 COMO AGENTES ANTIPSICÓTICOS”

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2008/000057

RESPUESTA AL OFICIO No. 01087 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 23
DE FECHA 26 DE ENERO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 7 a 13;

- se elimina el término “solvato” de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- se introducen las nuevas Reivindicación 6 a 9, las cuales reclaman específicamente los compuestos de los Ejemplos 1b, 1a, 1d y 1e, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 15) se limita exclusivamente al compuesto de Fórmula (XXXX).

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia inicialmente reclamada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 7 a 13 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 7 a 13 se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el título es muy general y no corresponde específicamente a la materia reclamada en la solicitud.

b- Con el fin de facilitar el trámite de la presente invención, me permito modificar el título de la misma como sigue:

“ANÁLOGOS DE 1-(PIPERIDIN-4-IL)-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-2(3H)-ONA Y SU ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR M1 COMO AGENTES ANTIPSICÓTICOS”.

4. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio presenta los siguientes problemas de claridad:

- la Reivindicación 1 incluye el término “cicloalquilo” sin especificar el número de átomos que comprende;

OLARTEMOURE

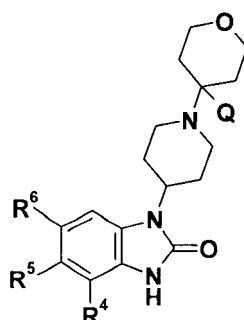
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la Reivindicación 14 no es concisa ya que está caracterizada por reacciones químicas generales como “alquilación reductiva, “reacción de grignard”, “reducción de doble enlace” y “ciclación intramolecular”, entre otras;
- el Examinador sugiere limitar el Capítulo Reivindicatorio a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo, en donde, particularmente $R^4 = F$; $R^5 = H, F$; $R^6 = CH_3, Cl, OCH_3$, ciclopropilo; y $Q = H, CH_3$.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que en la Reivindicación 1 se ha especificado el término “cicloalquilo” de manera que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, según la misma Reivindicación 1 que definía “cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más...”. Adicionalmente, se eliminó el término “solvato” de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, respecto al alcance de la Reivindicación 1, es importante recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Adicionalmente, vale la pena anotar que el uso de diferentes términos que implican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente es el que delimita el alcance de la invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero que limitar el significado de los radicales R^4 , R^5 , R^6 y Q , sólo limitaría indebidamente la protección de la patente y restringiría el alcance al que el inventor tiene derecho. La Reivindicación 1 reclama claramente compuestos de Fórmula I:



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En su examen de patentabilidad, el Examinador no encontró documentos que afecten la patentabilidad de los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 y sus dependientes, por lo que no se entiende la razón técnica para restringir la materia reclamada, que, por lo demás, es clara, concisa y patentable.

En consecuencia, y aclaradas las anteriores objeciones del Examinador, considero que la Reivindicación 1 define de manera clara y concisa la materia reclamada, mediante la utilización de sus características estructurales, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar el alcance de la misma sin ambigüedad, pues, además de los ejemplos, la información incluida en el Capítulo Descriptivo, como los esquemas de síntesis, proporcionan el soporte completo que habilitaría a cualquier persona medianamente versada en la materia para obtener los compuestos de la invención. En este punto, **solicito respetuosamente al Examinador** proporcionar razones técnicas que sustenten su afirmación sobre que la materia de las reivindicación resultaría inaceptablemente amplia y no sustentada por la descripción.

iii) Por último, respecto a la Reivindicación 14, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), en el que se establece que las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas **esenciales** de la invención, las cuales no sólo definen la misma, sino que permiten hacerla distintiva del estado de la técnica¹, las reivindicaciones no necesitan incluir elementos no esenciales de la invención reclamada. Por el contrario, y con el fin de presentar claramente las propiedades novedosas e inventivas de la invención, las reivindicaciones deben limitarse a los elementos característicos que la diferencian del estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior, los términos objetados por el Examinador en la Reivindicación 14, tales como “alquilación reductora”, “reacción de grignard”, “reducción de doble enlace” y “ciclación intramolecular”, hacen parte de elementos **no esenciales**, que de incluirse en la Reivindicación 14, solamente limitarían de manera injusta el derecho del inventor a reclamar la amplitud del concepto técnico desarrollado. Cualquier persona medianamente versada en la materia entendería de manera fácil el alcance de dichos conceptos, que por demás son ampliamente usados en síntesis química, los cuales no son las características distintivas de los métodos reclamados (Métodos A1, A2, B, C, D, E y F).

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.2 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. a- El Examinador señala que la Reivindicación 15 no cumple con el requisito de unidad de invención, ya que encuentra cuatro grupos de invenciones, a saber:

Invención 1: Compuestos de Fórmula I, proceso para su preparación, compuestos de Fórmula II y proceso A1;

Invención 2: Compuestos de Fórmula IV;

Invención 3: Compuestos de Fórmula VI; e

Invención 4: Compuestos de Fórmula X.

El Examinador sugiere presentar solicitudes divisionales, o limitar la materia reclamada en la Reivindicación 15 a una sola invención.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto la Reivindicación 15 se ha limitado exclusivamente al compuesto de Fórmula (XXXX), eliminando de la misma los compuestos de Fórmulas (II), (IV), (VI) y (X).

6. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud no cumple con el literal b del artículo 28 de la Decisión 486, debido a que no incluye información relacionada con la tecnología anterior conocida por el solicitante, útil para la comprensión de la invención y su examen.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que, adjunto a este memorial, presento la Hoja Sustituta 2, que reemplaza la página 2 del Capítulo Descriptivo, en la que se incluye un breve resumen de la materia divulgada en los documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, cercanos a la materia de la presente invención y que definen el estado general de la técnica (WO96/13262, US3161645 y WO2004/0899423).

7. a- El Examinador argumenta que las patentes WO96/13262 (D1) y US3,161,645 (D2), afectan la novedad de la Reivindicación 15. El Examinador señala que D1 (página 24, líneas 3 a 10) y D2 (columna 1, líneas 27, 28 y 60 a 72), por separado, divulgan todas las características esenciales del compuesto de Fórmula (II) de la Reivindicación 15.

Adicionalmente, el Examinador señala que D1 afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 14. El Examinador argumenta que la única diferencia entre el proceso A1 de la Reivindicación 14 y D1, es el uso del compuesto (III) tetrahidropiran-4-ona en lugar de una piperidin-4-ona, como se enseña en D1. El efecto producido por dicha diferencia es la obtención de los compuestos de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

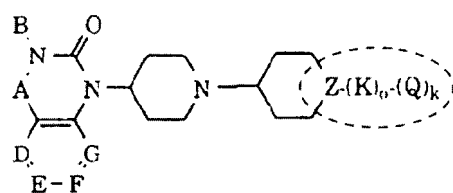
Fórmula I de la presente invención. El Examinador anota que el oxígeno presente en el compuesto de Fórmula III de la presente invención difiere estructuralmente del nitrógeno del compuesto del mismo nombre en D1, sin embargo, dicho átomo no reacciona durante el procedimiento de síntesis, que se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de alquilación reductora.

El Examinador argumenta que los procesos sintéticos reclamados en la Reivindicación 14, están definidos de manera general en diferentes libros de texto², haciendo parte del conocimiento común que tiene cualquier persona medianamente versada en la materia.

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de las condiciones de alquilación reductora, reemplazaría la piperidin-4-ona de D1 por la tetrahidropiran-4-ona de la presente invención de manera fácil y obvia, por lo que la Reivindicación 14 no reviste nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se ha limitado la Reivindicación 15 por eliminación del compuesto de Fórmula (II), entre otros, por lo que considero superada la objeción de novedad.

ii) En cuanto al nivel inventivo de la Reivindicación 14, me permito llamar la atención del Examinador sobre el hecho que el proceso divulgado en D1 (método A, páginas 24 y 25) es utilizado para obtener compuestos de Fórmula Ia:

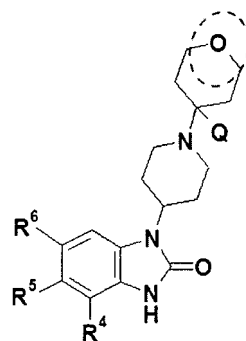


en donde Z representa un átomo de N o un grupo CR, y no un átomo de oxígeno como en el presente caso:

² Morrison T., Boyd, R., "Química Orgánica". Pearson Adison Wesley, quinta edición. Páginas 97, 98, 432, 931, 932, 1056, 1084, 1085, y 1202 a 1205. 1998

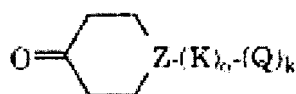
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

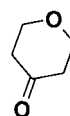


(Fórmula I).

Ahora bien, como lo menciona el Examinador, la síntesis de dichos compuestos difiere en que en el caso de D1 se utiliza un compuesto de Fórmula (III) piperidin-4-ona, y en la presente invención, se utiliza un compuesto tetrahidropiran-4-ona:



D1



(III)

Presente invención

Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena preguntarse ¿por qué la persona medianamente versada en la materia habría sido motivada por D1, un documento que divulga un proceso sintético para obtener 1,3-dihidro-1{1-[piperidin-4-il]piperidin-4-il}-2H-bencimidazol-2-onas o 1,3-dihidro-1-{4-amino-1-ciclohexil}-2H-bencimidazol-2-onas, cuando su objetivo era sintetizar derivados de 4-fluoro-1-(1-(tetrahidro-4-sustituido-2H-piran-4-il)piperidin-4il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onas, como los de la presente invención? Los compuestos de la presente invención presentan específicamente un grupo pirano unido a la posición 4 del sustituyente piperidina del núcleo benzo[d]imidazol-2-ona, mientras que los compuestos obtenidos en D1 no presentan tales características estructurales.

Nada en D1 motiva a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de Fórmula I de la presente invención, menos aún, el método A de D1, ya que no sólo los reactivos son diferentes estructuralmente (piperidin-4-ona vs tetrahidropiran-4-ona), sino también lo son los compuestos sintetizados como se evidenció anteriormente.

De hecho, D1 en lugar de motivar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar el método sintético de la Reivindicación 14 de la presente invención, la aleja, ya que si la misma persona siguiera los pasos desarrollados en el Esquema A de D1, sintetizaría necesariamente compuestos diferentes a los aquí desarrollados (1,3-dihidro-1{1-[piperidin-4-il]piperidin-4-il}-2H-bencimidazol-2-onas o 1,3-dihidro-1-{4-amino-1-ciclohexil}-2H-bencimidazol-2-onas y no

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4-fluoro-1-(1-(tetrahidro-4-sustituido-2H-piran-4-il)piperidin-4il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onas como en la presente invención).

Adicionalmente, nada en D1 o incluso en los libros de texto que señala el Examinador, enseña o siquiera sugiere que al reemplazar una piperidin-4-ona por una tetrahidropiran-4-ona, aun cuando el oxígeno de la tetrahidropiran-4-ona no haga parte de la reacción, se obtendrían sin lugar a dudas los compuestos aquí reclamados. El Examinador en su análisis desestima fácilmente el efecto que tiene el intercambio de átomos absolutamente relevantes para la estructura química, los cuales no son siquiera isómeros, como son nitrógeno y oxígeno, ya que cuando menos, producen un ambiente químico diferente en cualquier reacción. Adicionalmente, el Examinador desestima a la ligera las diferencias en la reactividad de los compuestos piperidin-4-ona y tetrahidropiran-4-ona, así como las diferencias en las propiedades fisicoquímicas de los dos compuestos.

Lo anterior cobra importancia particularmente porque la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si, para la persona medianamente versada en la materia, la materia reivindicada habría podido derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, es claro que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, se habría inclinado necesariamente a usar el compuesto piperidin-4-ona para obtener compuestos 1,3-dihidro-1-{1-[piperidin-4-il]piperidin-4-il}-2H-bencimidazol-2-onas o 1,3-dihidro-1-{4-amino-1-ciclohexil}-2H-bencimidazol-2-onas, completamente diferentes a la tetrahidropiran-4-ona usada en la Reivindicación 14 proceso A1 de la presente invención, para obtener los compuestos 4-fluoro-1-(1-(tetrahidro-4-sustituido-2H-piran-4-il)piperidin-4il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onas. Nada en D1 le habría enseñado a la persona medianamente versada en la materia que el reactivo de Fórmula (III), una tetrahidropiran-4-ona, diferente a la piperidin-4-ona, se podría utilizar en la formación de los compuestos de Fórmula I aquí reivindicados.

La única forma en que la persona medianamente versada en la materia podría haber llegado a todas estas conclusiones sería al aplicar un análisis en retrospectiva luego de analizar la presente invención. En conclusión, y teniendo en cuenta que según los lineamientos del Manual Andino de Patentes, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³, la invención aquí reivindicada reviste nivel inventivo.

8. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de la Oficina de Patentes de Europa (EP1943230). Me permito señalar que la materia concedida en Europa, es idéntica al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

9. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

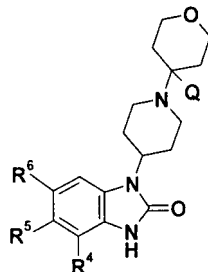
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Hoja Sustituta 2.
- Copia del Capítulo Reivindicatorio concedido en Europa.
- Recibo de pago por exceso de reivindicaciones (2 reivindicaciones adicionales)

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que

R^4 es flúor;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^6 se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, y

Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^5 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor, y alcoxi C_{1-4} .

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o con la Reivindicación 2, en el que R^6 se selecciona entre cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en el que Q se selecciona entre hidrógeno y metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

6-cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

4-fluoro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

6-ciclopropil-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es clorhidrato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

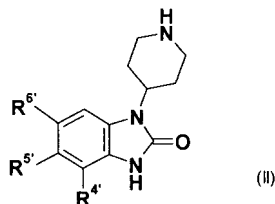
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es monocitrato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es metanosulfonato 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

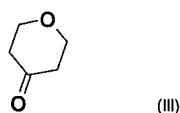
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la Reivindicación 1, donde dicho proceso se selecciona entre:

- proceso (A1) que comprende acoplar un compuesto de Fórmula (II)

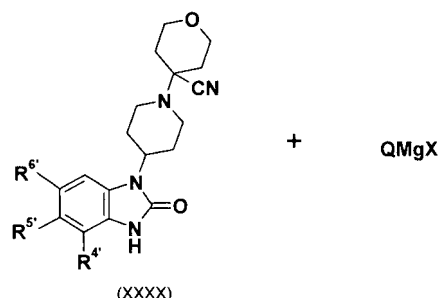


con un compuesto de Fórmula (III):



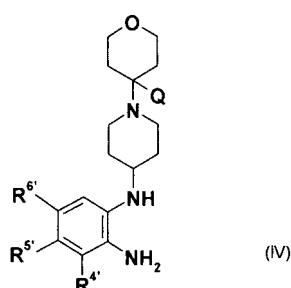
donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 ; en condiciones adecuadas para alquilación reductora; y

- proceso (A2) que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro para formar el intermedio ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de alquilo $QMgX$ para formar compuestos de Fórmula (I).

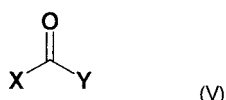


donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; en condiciones adecuadas para reacciones de Grignard; y

- proceso (B) que comprende acoplar un compuesto de Fórmula (IV)

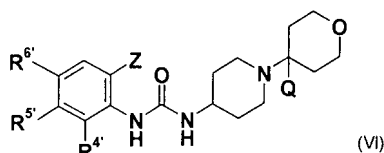


con un compuesto de Fórmula (V)



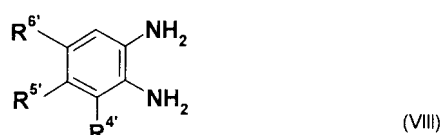
donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , tanto X como Y representan grupos salientes opcionalmente en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base y opcionalmente con calentamiento; y

- proceso (C) que comprende tratamiento de un compuesto de Fórmula (VI)

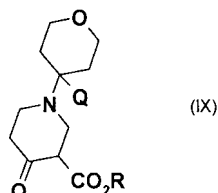


con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular, donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato; y

- proceso (D) que comprende acoplar un compuesto de Fórmula (VIII)

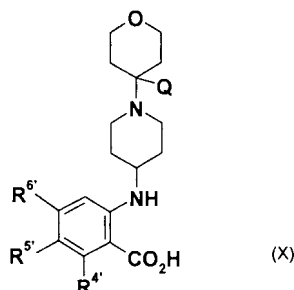


con un compuesto de Fórmula (IX)



donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R es un grupo alquilo C_{1-5} por calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, seguido de reducción del doble enlace piperidina; y

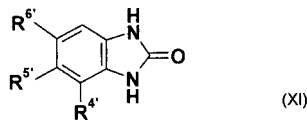
- proceso (E) que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X)



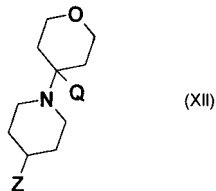
con un reactivo/combinación de reactivos para realizar la redistribución de Curtius del compuesto (X), seguido de ciclación intramolecular; donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , y Q es

hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

- proceso (F) que comprende acoplar un compuesto de Fórmula (XI)



con un compuesto de Fórmula (XII)

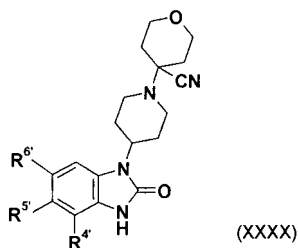


donde R⁴ es un grupo R⁴ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁴, R⁵ es un grupo R⁵ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵, y R⁶ es un grupo R⁶ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y Z es hidroxilo o un grupo saliente en condiciones de reacción de alquilación o de reacción de Mitsunobu;

y opcionalmente, después de ello, para cualquiera de los procesos anteriores:

- retirar cualquier grupo protector; y/o
- convertir un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula (XXXX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R⁴ es un grupo R⁴ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁴, R⁵ es un grupo R⁵ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵, y R⁶ es un grupo R⁶ como se ha definido en la Reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶.

reducción cognitiva. Más recientemente, varios grupos han demostrado que los agonistas de los receptores muscarínicos presentan un perfil de tipo antipsicótico atípico en una serie de paradigmas preclínicos. El agonista muscarínico xanomelina revierte varios comportamientos dirigidos por la dopamina, incluyendo la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el giro dirigido por agonistas de dopamina en ratas con lesiones unilaterales en 6-OH-DA y el impulso de desplazamiento inducido por anfetamina en monos (sin propensión a EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la estimulación celular por dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de *c-fos* en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico.

También se ha demostrado que la xanomelina reduce síntomas psicóticos tales como suspicacia, alucinaciones y delirios en pacientes de Alzheimer. Sin embargo, la naturaleza relativamente no selectiva del compuesto produce efectos secundarios colinérgicos periféricos limitantes de la dosis.

Los agonistas selectivos del receptor M_1 tienen la utilidad potencial de mejorar los síntomas positivos y cognitivos de trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y trastornos delirantes, y alteraciones cognitivas incluyendo trastornos de memoria tales como enfermedad de Alzheimer sin efectos secundarios colinérgicos periféricos mediados predominantemente a través de receptores M_2 y M_3 .

Los agonistas del receptor M_1 también pueden ser adecuados para la combinación con otros antipsicóticos típicos o atípicos y otros agentes activos tales como estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos, para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psicóticos.

El documento WO96/13262 divulga antagonistas muscarínicos que estructuralmente corresponden a 1,3-dihidro-1{1-[piperidin-4-il]piperidin-4-il}-2H-bencimidazol-2-onas o 1,3-dihidro-1-{4-amino-1-ciclohexil}-2H-bencimidazol-2-onas y sus derivados. El documento US 3,1612,645 divulga 1-(1-aroilpropil-4-piperidil)-2-benzimidazolinonas y compuestos relacionados, útiles como neurolépticos, anti-apomorfina, anti-anfetamina y agentes que producen catalepsia. Adicionalmente, el documento WO2004/089942 divulga de manera general derivados de bencimidazolinona, que incrementan la señalización de acetilcolina o su efecto en el cerebro, además de ser agonistas muscarínicos, particularmente sobre los subtipos de receptores M_1 y/o M_4 .

Ahora se ha descubierto un nuevo grupo de compuestos que son útiles para el tratamiento de trastornos psicóticos.

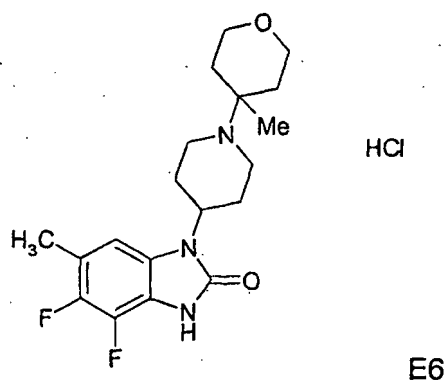
Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de

EP 1 943 230 B1

¹H NMR δ (d⁶DMSO, 400 MHz, monohydrochloride): 0.75 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.04 (2H, d), 2.84 (2H, q), 3.18(4H, q), 3.44 (1H, m), 3.59 (2H, d), 3.99 (2H, m), 4.11 (1H, m broad), 4.57 (1H, m), 6.63 (1H, d), 7.19 (1H, s), 10.85 (1H, s broad), 11.30 (1H, s).

Example 6. 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E6)

[0258]



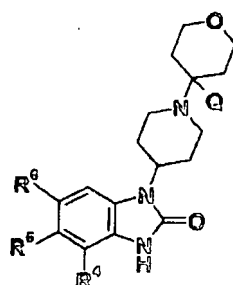
[0259] A stirred solution of 3M methylmagnesium bromide in diethyl ether (0.7ml, 2.0 mmol), was treated with a tetrahydrofuran (5ml) solution of 4,5-difluoro-6-methyl-1-[1-(4-cyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (D30, 70mg, 6.2 mmol) for 2h at room temperature, then poured into a saturated aqueous solution of Rochelle salt and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried (MgSO₄) evaporated and purified by chromatography (10g silica, 0-10% methanol in dichloromethane with 0.2M ammonia) to give the title compound (35mg), isolated as the hydrochloride salt from diethyl ether. MH⁺ = 366.

¹H NMR (HCl salt) δ (d⁶DMSO): 1.4 (3H, s), 1.9 (4H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, d, J=2Hz), 2.8 (2H, m) 3.2 (2H, m), 3.9 (2H, m), 4.6 (1H, m), 7.5 (1H, d, J=5Hz), 10.3 (1H, bs), and 11.6 (1H, s); remaining protons not discernible from spectrum.

[0260] All ¹H NMR are consistent with the structures shown.

Claims

1. A compound of formula (I) or a salt or solvate thereof:



wherein:

R⁴ is fluoro;

R⁵ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆ alkoxy, and C₁₋₆ alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;

R⁶ is selected from halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆ alkoxy and C₁₋₆ alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, and

EP 1 943 230 B1

Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl.

2. A compound according to claim 1 wherein R⁵ is selected from hydrogen, chloro, bromo, fluoro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituted with one or more fluorine atoms, and C₁₋₄alkoxy.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R⁶ is selected from chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

4. A compound according to any of claims 1-3, wherein Q is selected from hydrogen and methyl.

5. A compound according to claim 1 which is selected from the group consisting of:

4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
 6-Chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
 4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
 6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

and
 salts and solvates thereof.

6. A compound according to claim 1 which is 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one.

7. A compound according to claim 1 which is 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride.

8. A compound according to claim 1 which is 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one monocationate.

9. A compound according to claim 1 which is 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one methanesulfonate.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.

11. A compound as claimed in any one of claim 1 to 9 for use in therapy.

12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9 for use in the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor.

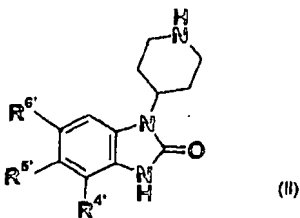
13. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9 for use in the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.

14. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires agonism of a Muscarinic M₁ receptor.

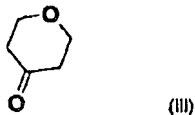
15. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.

16. A process for preparing a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof as defined in claim 1, which process is selected from:

- process (A1) which comprises coupling a compound of formula (II)

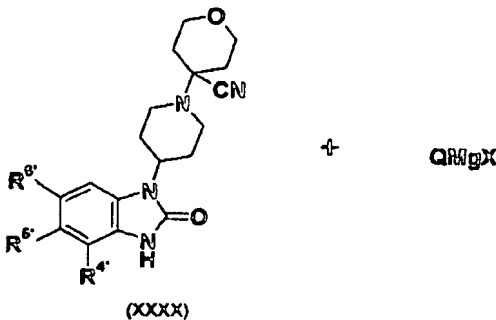


10 with a compound of formula (III)



20 wherein R^{4'} is a group R⁴ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁶; under conditions suitable for reductive alkylation; and

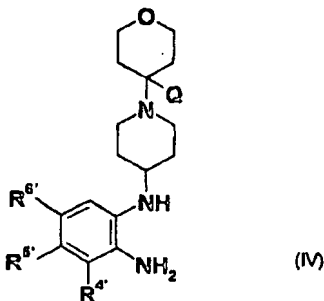
25 - process (A2) which comprises reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III) in the presence of a source of cyanide to form the cyano intermediate (XXXX) which can be reacted with an alkyl Grignard reagent QMgX to form compounds of formula (I).



40 wherein wherein R^{4'} is a group R⁴ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁴ R^{5'} is a group R⁵ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁵, R^{6'} is a group R⁶ as defined in claim 1, or a group convertible to R⁶, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl; under conditions suitable for Grignard reactions;

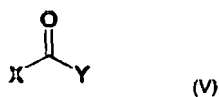
45 and

- process (B) which comprises coupling a compound of formula (IV)



with a compound of formula (V)

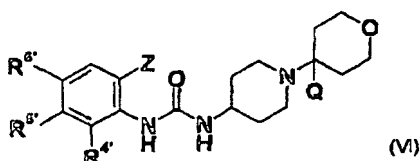
EP 1 943 230 B1



wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and X and Y both represent leaving groups optionally in an inert solvent, optionally in the presence of a base, and optionally with heating;

and

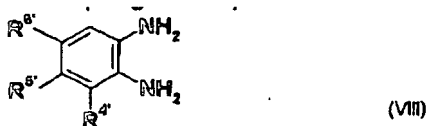
- process (C) which comprises treatment of a compound of formula (VI)



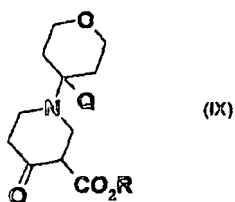
with a palladium or copper catalyst (VII) to effect an intramolecular cyclisation, wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate;

and

- process (D) which comprises coupling a compound of formula (VIII)



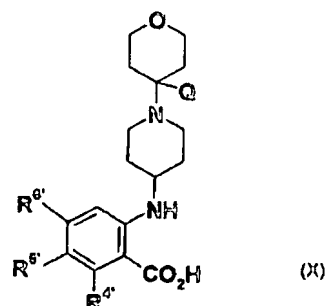
with a compound of formula (IX)



wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and R is a C_{1-5} alkyl group by heating in an inert solvent, for example xylene, followed by reduction of the piperidine double bond;

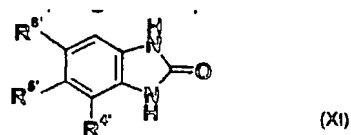
and

- process (E) which comprises reaction of a compound of formula (X)

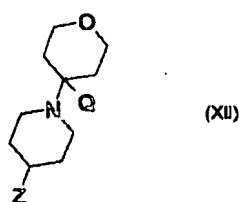


15 with a reagent/combination of reagents to effect the Curtius rearrangement of compound (X), followed by intramolecular cyclisation; wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

20 - process (F) which comprises coupling a compound of formula (XI)



with a compound of formula (XII)

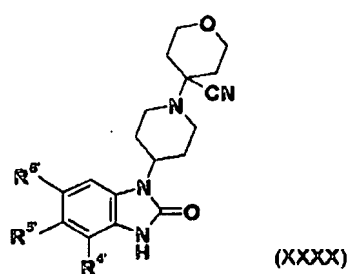


40 wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is hydroxy or a leaving group under alkylation or Mitsunobu reaction conditions;

and optionally thereafter, for any of the above processes:

- removing any protecting groups; and/or
- converting a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof to another compound of formula (I) or a salt or solvate thereof.

17. A compound of formula (XXXX) or a salt or solvate thereof:

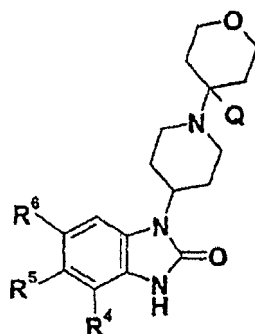


EP 1 943 230 B1

wherein R^4 is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 .

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Solvat davon:



wobei:

R^4 Fluor ist;

R^5 aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, C_{1-6} -Alkoxy und C_{1-6} -Alkoxy, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, ausgewählt ist;

R^6 aus Halogen, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, C_{1-6} -Alkoxy und C_{1-6} -Alkoxy, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, ausgewählt ist und

Q Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^5 aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkyl, substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt ist.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R^6 aus Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Methoxy, Trifluormethoxy und Trifluormethyl ausgewählt ist.

4. Eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Q aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, welche ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

4-Fluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,
6-Chlor-4-fluor-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,
4-Fluor-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,
4,5-Difluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,
6-Cyclopropyl-4-fluor-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on,
4,5-Difluor-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

und

Salzen und Solvaten davon.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher es sich um 4-Fluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on handelt.

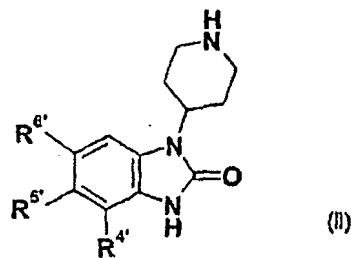
7. Eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher es sich um 4-Fluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-Hydrochlorid handelt.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher es sich um 4-Fluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-pipe-

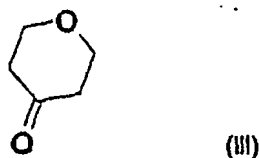
ridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-Monocitrat handelt.

9. Eine Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher es sich um 4-Fluor-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-Methansulfonat handelt.
10. Ein Arzneimittel, umfassend eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht und einen pharmazeutisch verträglichen Träger davon.
11. Eine Verbindung wie in einem von Anspruch 1 bis 9 beansprucht zur Verwendung in der Therapie.
12. Eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht zur Verwendung bei der Behandlung eines Zustands, welcher einen Muscarin-M₁-Rezeptoragonismus erfordert.
13. Eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht zur Verwendung bei der Behandlung einer psychotischen Störung oder kognitiven Beeinträchtigung.
14. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustands, der einen Muscarin-M₁-Rezeptoragonismus erfordert.
15. Verwendung einer Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 beansprucht bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer psychotischen Störung oder kognitiven Beeinträchtigung.
16. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder Solvats davon wie in Anspruch 1 definiert, wobei das Verfahren ausgewählt ist aus:

- Verfahren (A1), welches das Koppeln einer Verbindung der Formel (II)



mit einer Verbindung der Formel (III)

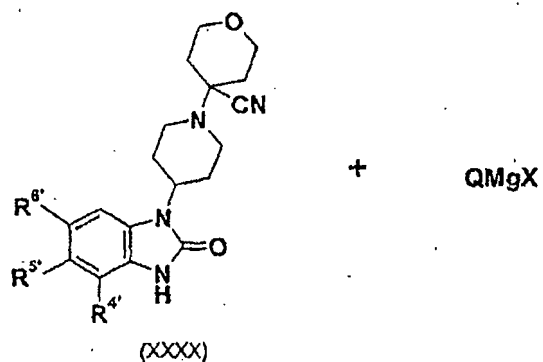


wobei R^{4'} ein Rest R⁴ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁴ umwandelbarer Rest ist, R^{5'} ein Rest R⁵ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁵ umwandelbarer Rest ist und R^{6'} ein Rest R⁶ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁶ umwandelbarer Rest ist, unter Bedingungen, die zur reduktiven Alkylierung geeignet sind, umfasst;

und

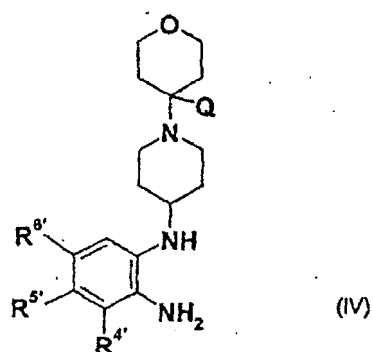
- Verfahren (A2), welches das Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) in der Gegenwart einer Cyanidquelle, um das Cyano-Zwischenprodukt (XXXX) zu bilden, das mit einem Alkyl-Grignard-Reagens QMgX umgesetzt werden kann, um Verbindungen der Formel (I) zu bilden,

EP 1 943 230 B1

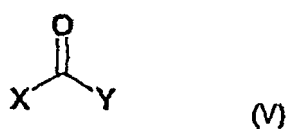


15 wobei wobei R^{4'} ein Rest R⁴ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁴ umwandelbarer Rest ist, R^{5'} ein Rest R⁵ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁵ umwandelbarer Rest ist, R^{6'} ein Rest R⁶ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁶ umwandelbarer Rest ist und Q Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist; unter Bedingungen, die für Grignard-Reaktionen geeignet sind, umfasst; und

20 - Verfahren (B), welches das Koppeln einer Verbindung der Formel (IV)



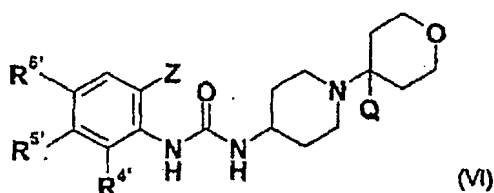
35 mit einer Verbindung der Formel (V)



45 wobei R^{4'} ein Rest R⁴ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁴ umwandelbarer Rest ist, R^{5'} ein Rest R⁵ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁵ umwandelbarer Rest ist und R^{6'} ein Rest R⁶ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁶ umwandelbarer Rest ist, Q Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und X und Y beide Abgangsgruppen darstellen, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Base und gegebenenfalls unter Erwärmen umfasst;

50 und

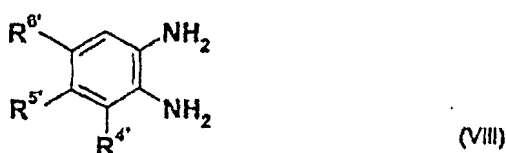
- Verfahren (C), welches eine Behandlung einer Verbindung der Formel (VI)



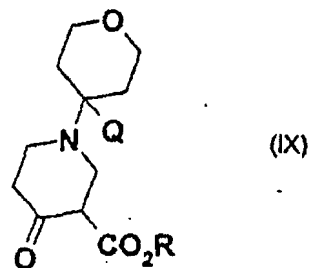
mit einem Palladium- oder Kupferkatalysator (VII) umfasst, um einen intramolekularen Ringschluss zu bewirken, wobei $R^{4'}$ ein Rest R^4 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^4 umwandelbarer Rest ist, $R^{5'}$ ein Rest R^5 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^5 umwandelbarer Rest ist und $R^{6'}$ ein Rest R^6 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^6 umwandelbarer Rest ist, Q Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist und Z eine Abgangsgruppe, wie z.B. Brom, Iod, Chlor oder Triflat, ist;

und

- Verfahren (D), welches das Koppeln einer Verbindung der Formel (VIII)



mit einer Verbindung der Formel (IX)

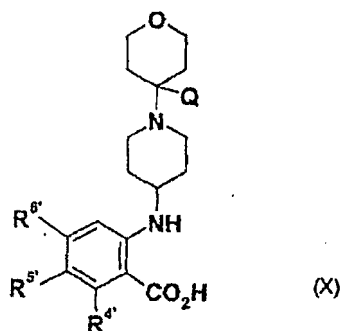


wobei $R^{4'}$ ein Rest R^4 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^4 umwandelbarer Rest ist, $R^{5'}$ ein Rest R^5 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^5 umwandelbarer Rest ist und $R^{6'}$ ein Rest R^6 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^6 umwandelbarer Rest ist, Q Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist und R ein C_{1-5} -Alkylrest ist, durch Erwärmen in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Xylol, gefolgt von Reduktion der Piperidin-Doppelbindung umfasst;

und

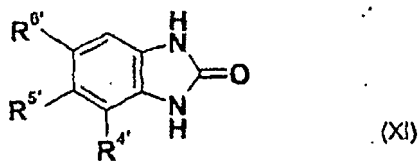
- Verfahren (E), welches das Umsetzen einer Verbindung der Formel (X)

EP 1 943 230 B1

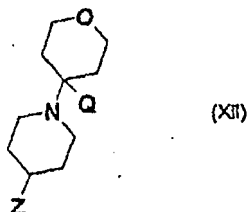


mit einem Reagens/einer Kombination von Reagenzien, um die Curtius-Umlagerung von Verbindung (X) zu bewirken, gefolgt von intramolekularem Ringschluss umfasst; wobei $R^{4'}$ ein Rest R^4 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^4 umwandelbarer Rest ist, $R^{5'}$ ein Rest R^5 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^5 umwandelbarer Rest ist und $R^{6'}$ ein Rest R^6 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^6 umwandelbarer Rest ist und Q Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist; und

- Verfahren (F), welches das Koppeln einer Verbindung der Formel (XI)



mit einer Verbindung der Formel (XII)

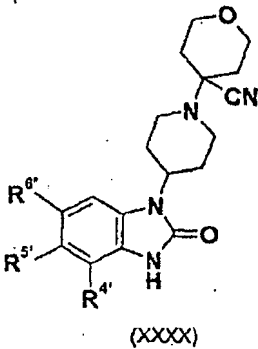


wobei $R^{4'}$ ein Rest R^4 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^4 umwandelbarer Rest ist, $R^{5'}$ ein Rest R^5 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^5 umwandelbarer Rest ist und $R^{6'}$ ein Rest R^6 wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R^6 umwandelbarer Rest ist, Q Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist und Z Hydroxy oder eine Abgangsgruppe ist, unter Alkylierungs- oder Mitsunobu-Reaktionsbedingungen umfasst;

und gegebenenfalls anschließend für jedes der vorstehenden Verfahren:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen; und/oder
- Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder Solvats davon in eine andere Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Solvat davon.

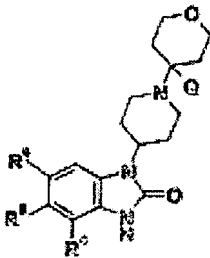
17. Eine Verbindung der Formel (XXXX) oder ein Salz oder Solvat davon:



15 wobei R^{4'} ein Rest R⁴ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁴ umwandelbarer Rest ist, R^{5'} ein Rest R⁵ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁵ umwandelbarer Rest ist und R^{6'} ein Rest R⁶ wie in Anspruch 1 definiert oder ein in R⁶ umwandelbarer Rest ist.

20 **Revendications**

1. Composé de formule (I) ou un de ses sels ou produits de solvation :



formule dans laquelle :

- 35 R⁴ représente un groupe fluoro :
- R⁵ est choisi entre un atome d'hydrogène, des groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkyle en C₁ à C₆ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluoro, alkoxy en C₁ à C₆, et alkoxy en C₁ à C₆ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor ;
- 40 R⁶ est choisi entre des groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, alkyle en C₁ à C₆ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor, cycloalkyle en C₃ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₆ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor, alkoxy en C₁ à C₆ et alkoxy en C₁ à C₆ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor, et
- Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆.
- 45 2. Composé suivant la revendication 1, dans lequel R⁵ est choisi entre un atome d'hydrogène, des groupes chloro, bromo, fluoro, alkyle en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor et alkoxy en C₁ à C₄.
3. Composé suivant la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel R⁶ est choisi entre des groupes chloro, bromo, fluoro, méthyle, éthyle, isopropyle, cyclopropyle, méthoxy, trifluorométhoxy et trifluorométhyle.
- 50 4. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel Q est choisi entre un atome d'hydrogène et un groupe méthyle.
5. Composé suivant la revendication 1, qui est choisi dans le groupe consistant en :
- 55 la 4-fluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,
la 6-chloro-4-fluoro-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,
la 4-fluoro-6-méthoxy-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,

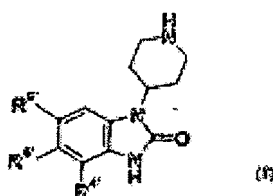
EP 1 943 230 B1

la 4,5-difluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,
 la 6-cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,
 la 4,5-difluoro-6-méthyl-1-[1-(4-méthyltétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one,

et ses sels et produits de solvatation.

6. Composé suivant la revendication 1, qui est la 4-fluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one
7. Composé suivant la revendication 1, qui est le chlorhydrate de 4-fluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one
8. Composé suivant la revendication 1, qui est le monocitrate de 4-fluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one.
9. Composé suivant la revendication 1, qui est le méthanesulfonate de 4-fluoro-6-méthyl-1-[1-(tétrahydro-2H-pyranne-4-yl)-4-pipéridinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one.
10. Composition pharmaceutique comprenant un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un support acceptable à cette fin.
11. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé en thérapie.
12. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé dans le traitement d'une affection qui nécessite l'agonisme d'un récepteur muscarinique M₁.
13. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé dans le traitement d'un trouble psychotique ou d'une altération de la cognition.
14. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la production d'un médicament destiné au traitement d'une affection qui nécessite l'agonisme d'un récepteur muscarinique M₁.
15. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la production d'un médicament destiné au traitement d'un trouble psychotique ou d'une altération de la cognition.
16. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou produits de solvatation tel que défini dans la revendication 1, procédé qui est choisi entre :

- le procédé (A1) qui comprend le couplage d'un composé de formule (II)



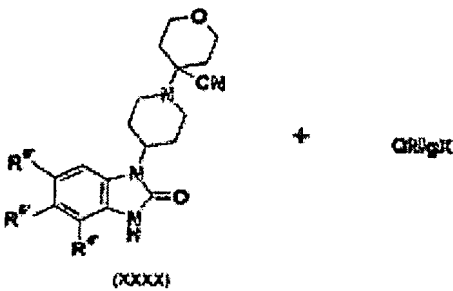
- avec un composé de formule (III)



EP 1 943 230 B1

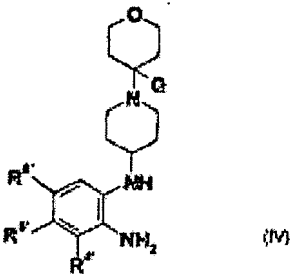
formules dans lesquelles R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, et R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶ ; dans des conditions convenables pour une alkylation réductrice ;

et
- le procédé (A2) qui comprend la réaction d'un composé de formule (II) avec un composé de formule (III) en présence d'une source de cyanure pour former l'intermédiaire à fonction cyano (XXXX) qui peut être amené à réagir avec un réactif alkylique de Grignard QMgX pour former des composés de formule (I)

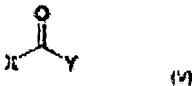


formule dans laquelle R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶ et Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; dans des conditions convenables pour des réactions de Grignard ;

et
- le procédé (B) qui comprend le couplage d'un composé de formule (IV)



avec un composé de formule (V)

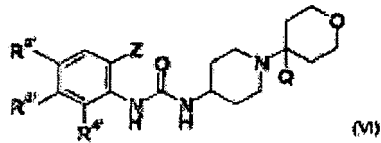


formules dans lesquelles R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, et R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶, Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆, et X et Y représentent tous deux des groupes partants, éventuellement dans un solvant inerte, éventuellement en présence d'une base, et éventuellement à chaud ;

et

EP 1 943 230 B1

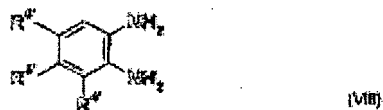
- le procédé (C), qui comprend le traitement d'un composé de formule (VI)



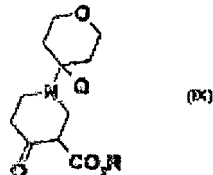
avec un catalyseur au palladium ou au cuivre (VII) pour effectuer une cyclisation intramoléculaire, formule dans laquelle $R^{4'}$ représente un groupe R^4 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^4 , $R^{5'}$ représente un groupe R^5 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^5 , et $R^{6'}$ représente un groupe R^6 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^6 , Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 , et Z représente un groupe partant tel qu'un groupe bromo, iodo, chloro ou triflate ;

et

- le procédé (D), qui comprend le couplage d'un composé de formule (VIII)



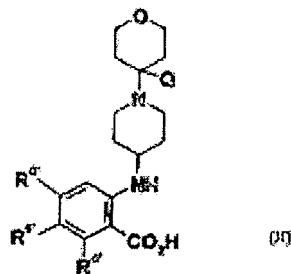
avec un composé de formule (IX)



formules dans lesquelles $R^{4'}$ représente un groupe R^4 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^4 , $R^{5'}$ représente un groupe R^5 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^5 , et $R^{6'}$ représente un groupe R^6 tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R^6 , Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 , et R représente un groupe alkyle en C_1 à C_5 , par chauffage dans un solvant inerte, par exemple le xylène, avec ensuite une réduction de la double liaison de la pipéridine ;

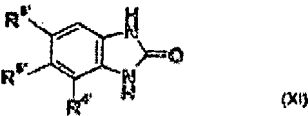
et

- le procédé (E), qui comprend la réaction d'un composé de formule (X)

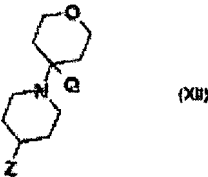


avec un réactif/une association de réactifs pour effectuer le réarrangement de Curtius du composé (X), avec

ensuite une cyclisation intramoléculaire ; formule dans laquelle R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, et R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶, Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; et
- le procédé (F), qui comprend le couplage d'un composé de formule (XI)



avec un composé de formule (XII)

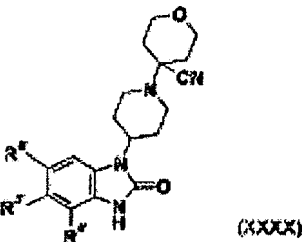


formules dans lesquelles R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, et R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶, Q représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁ à C₆, et Z représente un groupe hydroxy ou un groupe partant dans des conditions d'alkylation ou de réaction Mitsunobu ;

et ensuite, facultativement, pour n'importe lequel des procédés précités :

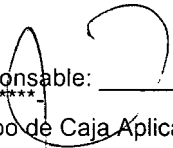
- l'élimination de n'importe quels groupes protecteurs et/ou
- la conversion d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou produits de solvatation en un autre composé de formule (I) ou un de ses sels ou produits de solvatation.

17. Composé de formule (XXXX) ou un de ses sels ou produits de solvatation



formule dans laquelle R^{4'} représente un groupe R⁴ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁴, R^{5'} représente un groupe R⁵ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁵, et R^{6'} représente un groupe R⁶ tel que défini dans la revendication 1, ou un groupe pouvant être converti en un groupe R⁶.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022499	
				Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 15:41:18	
RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455531661	02/03/2012	590.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____ _*****_			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			 No. 08-031034- -00003-0000 Fecha: 2012-04-24 09:48:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 23		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 2 de 2012 - 15:41:19					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022500	
				Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 15:41:18	
RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455531661	02/03/2012	590.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 08-031034- -00003-0000		
			Fecha: 2012-04-24 09:48:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 523 RESPUESTA Folios: 23		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 2 de 2012 - 15:41:19					