

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

227
437
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014719 00010000 Folios: 8
Fecha (AND): 2004-08-31 18:21:48
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-ABBOTT LABORATORIES.-Expediente número
00-014.719.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ABBOTT LABORATORIES**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, de:
 - (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como

228

Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

- (b) Certificación Notarial expedida el 12 de Julio de 2004; y
 - (c) Traducción Oficial No. 2004-07-29-362 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 246476 de 30 de Julio de 2004.
5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

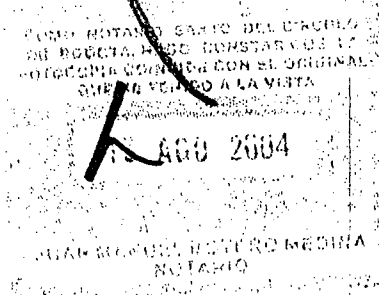
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren, en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

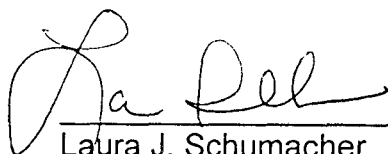
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them, conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel

COMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE ME TENGO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

13 AGO 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

231
25



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document
3. has been signed by TRINA LEE RUIZ
4. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
5. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

6. Springfield, Illinois
7. JULY 20, 2004
8. by the Secretary of State, State of Illinois
9. No. S04VB11001
10. Seal/Stamp:

Signature:



JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJA
NOTARIO (E)

Jesse White

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 AGO 2004

JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Chicago
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this 12th day of July 2004
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel
of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park
County of Lake

State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Trina Lee Ruiz

OFFICIAL SEAL
TRINA LEE RUIZ
NOTARY PUBLIC, STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 6-11-2007

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2004
JOLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 AGO 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-29-362
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español, dado y firmado el 12 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Oficial

Trina Lee Ruiz

Notario Público, Estado de Illinois

Mi Comisión Expira el 6-11-2007

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

LO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (S)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 AGO 2004

JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

234
CSB

Estado de Illinois
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
4. actuando como Notario Público, Condado de Lake
5. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

6. en Springfield, Illinois
7. el 20 de julio de 2004
8. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
9. No. S04VB11001
10. Sello/Estampilla
11. Firma: ilegible
12. Sello del Estado de Illinois
13. Jesse White
14. Secretario de Estado
15. Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004
en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 ABR 2004
2
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

246476
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

20 JUL 30 A 11:38

UES
JEFE DE LEGALIZACIONES
COMPTON

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 AGO 2004

JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON LA FOTOCOPIA
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2004

ABO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

250
734

2005-01-13
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N° 11828

REFERENCIA	Radicación	00 14719
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	016

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 14719, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-43
- . Ejemplos: folios 44-76
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 207-215
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 04.03.99, bajo el número 09/262441

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 32 de la presente solicitud, se refiere a compuestos derivados de ciclopentanona dihidropiridina que son útiles como abridores de los canales de potasio. Se revelan además composiciones y métodos de tratamiento que contienen dichos compuestos

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/44 // 31/12

Claridad de la solicitud

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

Los términos “heteroarilo”, “arilo”, alquil”, contenidos en el capítulo reivindicatorio no son claros, puesto que no incluyen el número de átomos de carbono, tal y como aparecen en la descripción para asegurar el verdadero alcance de las reivindicaciones a aquellos compuestos que dan solución al problema propuesto por la solicitud.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 20d de la decisión 486 establece que *“No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 29-32, que trata de “Un método para tratar una enfermedad...” no es patentable

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 04.03.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 9408966	“Derivados de quinolona y acridinona para el tratamiento de la incontinencia urinaria”	28.04.94
2	EP 0539154	“Derivados de acridina-1,8-diona como agentes terapéuticos”	28.04.93
3	EP 0622366	“Quinolil-dihidropiridinas condensadas, su procedimiento de síntesis y su uso como medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias”	02.11.94

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

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

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

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 dispone *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La solicitud EP 0622366 se relaciona con 4-quinolil-dihidropiridinas de la fórmula (I) cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, su proceso de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Comparando elemento por elemento, las composiciones de la anterioridad citada son iguales a las de la presente solicitud cuando los sustituyentes de EP 0622366 son:

A es CH₂

R₂ es CODR₁₃, con D como un enlace y R₁₃ como alquilo, y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

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

La publicación WO 9408966 se relaciona con compuestos derivados de quinolona y acridinona, sus sales, composiciones y procedimientos para su síntesis; tales compuestos son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

La solicitud EP 0539154 revela derivados de acridina-1,8-diona, sus composiciones farmacéuticas y su uso para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

La solicitud EP 0622366 se relaciona con 4-quinolil-dihidropiridinas de la fórmula (I) cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, su proceso de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar compuestos abridores de los canales de potasio, se aprecia que es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen el mismo propósito.

Un técnico con sus conocimientos y llegaría a fabricar los compuestos que se pretenden proteger.

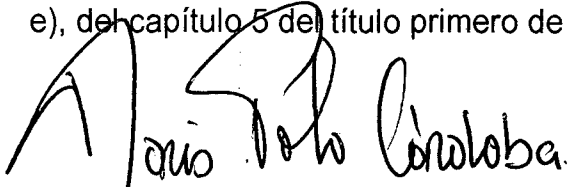
Finalmente, si bien se muestran resultados, éstos no son suficientes para generalizarlos hasta el punto de utilizar términos tan generales como “heteroarilo”, “alquilo” o “arilo”, sin especificar el número de átomos de carbono.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9408966	1, 5, 6, 27	Novedad
		1-28	Nivel Inventivo
2	EP 0539154	1-28	Nivel Inventivo
3	EP 0622366	1-28	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001



Doris Polo Córdoba
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 3 ENE. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1696	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

PCT

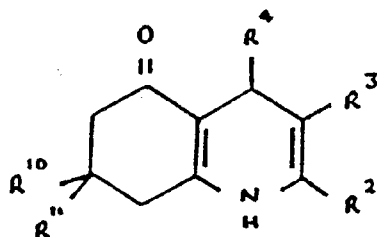
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 215/20, A61K 31/435 C07D 405/04, 219/06, 215/54	A1	(11) International Publication Number: WO 94/08966 (43) International Publication Date: 28 April 1994 (28.04.94)
(21) International Application Number: PCT/GB93/02125 (22) International Filing Date: 14 October 1993 (14.10.93) (30) Priority data: 9221989.8 20 October 1992 (20.10.92) GB 9308065.3 20 April 1993 (20.04.93) GB (71) Applicant: ZENECA LIMITED [GB/GB]; Imperial Chemical House, 9 Millbank, London SW1P 3JF (GB). (72) Inventors: OHNMACHT, Cyrus, John ; 3209 Drexel Drive, Wilmington, DE 19810 (US). TRAINOR, Diane, Amy ; 9 Carillon Court, Wilmington, DE 19803 (US). FORST, Janet, Marie ; 2718 Westlock Drive, Wilmington, DE 19808 (US). STEIN, Mark, Morris ; 1114 Grinnell Road, Wilmington, DE 19803 (US). HARRIS, Robert, Joseph ; 110 South Cleveland Avenue, Wilmington, DE 19805 (US).		(74) Agent: HAY, Martin, Alexander; ICI Group Patents Services Department, P.O. Box 6, Shire Park, Bessemer Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1HD (GB). (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>

(54) Title: QUINOLONE AND ACRIDINONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE



(I)

(57) Abstract

Compounds of Formula (I) wherein R², R³, R⁴, R¹⁰ and R¹¹ have any of the meanings given in the specification, and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of urinary incontinence. Also disclosed are pharmaceutical compositions, processes for preparing the compounds of Formula (I) and intermediates.

239
288

240
204

- 11 -

manufacture of a medicament for the treatment of urinary incontinence.

Because compounds according to the invention function to open cell potassium channels, they may also be useful as therapeutic agents in the treatment of other conditions or diseases in which the action of a therapeutic agent which opens potassium channels is desired or is known to provide amelioration. Such conditions or diseases include hypertension, asthma, peripheral vascular disease, right heart failure, congestive heart failure, angina, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, glaucoma, renal colic, disorders associated with kidney stones, irritable bowel syndrome, male pattern baldness, premature labor, and peptic ulcers.

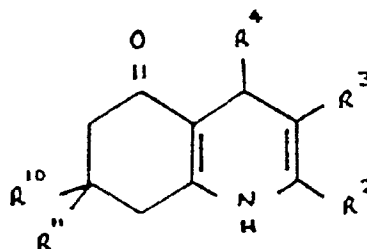
The dose of compound of formula I which is administered will necessarily be varied according to principles well known in the art taking account of the route of administration, the severity of the incontinence condition, and the size and age of the patient. In general, a compound of formula I will be administered to a warm blooded animal (such as man) so that an effective dose is received, generally a daily dose of above 0.005, for example in the range of about 0.01 to about 10 mg/kg body weight. Preferably the compound is administered orally in this dose range.

It will be apparent to those skilled in the art that a compound of formula I can be co-administered with other therapeutic or prophylactic agents and/or medicaments that are not medically incompatible therewith. Compounds within the scope of the invention have not been found show any indication of untoward side-effects in laboratory test animals at several multiples of the minimum effective dose.

The actions of compounds of formula I as smooth muscle relaxants useful as therapeutic agents for the treatment of urinary incontinence through their action to open potassium channels and hyperpolarize the membrane potential in the bladder detrusor smooth muscle can be shown using suitably designed in vitro tests, such as the one described following. Compounds according to the invention have been found to be active at 30 μ M (micromolar) or less in this test. Compounds exemplified herein have typically been found to exhibit an IC_{50} on the order of 30 micromolar or less in the test.

Claims

1. A compound of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: either

R^2 is hydrogen, (1-6C)alkyl or (1-4C)fluoroalkyl; and

R^3 is hydrogen, cyano, (1-6C)alkyl, (1-6C)fluoroalkyl or ethanoyl; or

R^2 and R^3 when taken together form a 1,4-butandiyl;

R^4 is 2- or 3-thienyl or furyl substituted at the 4- and/or 5-position(s) by a radical or radicals independently selected from a group (a) consisting of nitro, cyano, halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulphonyl and 2-thienyl provided that a 3-thienyl or furyl group may only be substituted at the 5-position; or

R^4 is a 2-pyridyl which is substituted at the 5 position and/or either at the 4 position or the 6 position by a member of the above group (a); or

R^4 is a 3-pyridyl which is substituted at the 6 position by a member of the above group (a); or

R^4 is a 4-pyridyl which is substituted at the 2 position by a member of the above group (a); or

R^4 is a group of formula II, wherein:

R^7 is hydrogen; and

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, hydroxy (1-4C)alkoxy, nitro, cyano, (1-4C)fluoroalkyl, (1-4C)fluoroalkoxy, halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, phenyl and (1-4C)alkylsulphonyl; or

R^8 and R^9 taken together are (1-3C)alkylenedioxy; and

R^{10} and R^{11} are each independently hydrogen or (1-4C)alkyl, but excluding 3-cyano-4-phenyl-2,7,7-trimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-

-5(1H)-quinolone and 3-ethanoyl-4-phenyl-2,7,7-trimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-5(1H)-quinolone.

2. A compound as claimed in claim 1, in which either R^2 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl or trifluoromethyl; and R^3 is hydrogen, cyano, ethanoyl; or R^2 and R^3 when taken together form a 1,4-butandiyl.
3. A compound as claimed in claim 2, in which R^3 is hydrogen; or R^2 and R^3 when taken together form a 1,4-butandiyl.
4. A compound as claimed in claim 3, in which R^2 is trifluoromethyl.
5. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4, in which R^4 is 4-bromo-2-thienyl, 5-bromo-2-thienyl, 5-methylsulphonyl-2-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 5-(2-thienyl)-2-thienyl, 4-nitro-2-thienyl, 5-nitro-2-thienyl, 4-cyano-2-thienyl, and 5-nitro-3-thienyl or is a group of formula II in which R^8 is selected from hydrogen, hydroxy, methoxy, nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, halo and ethanoyl, and R^9 is selected from hydrogen, hydroxy, methoxy, nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl, ethyl, isopropyl and halo.
6. A compound as claimed in claim 5, in which R^4 is phenyl, 3-methoxyphenyl, 3-nitrophenyl, 3-cyanophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethyl-4-cyanophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-bromophenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-bromo-4-fluorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-methylphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl and 4-nitro-2-thienyl.
7. A compound as claimed in claim 6, in which R^4 is 3-nitrophenyl or 3-cyanophenyl.



①1 Publication number : **0 539 154 A1**

①2

EUROPEAN PATENT APPLICATION

②1 Application number : **92309567.3**

⑤1 Int. Cl.⁵ : **C07D 219/06, C07D 401/04,
C07D 405/04, C07D 409/04,
A61K 31/435**

②2 Date of filing : **20.10.92**

③0 Priority : **21.10.91 GB 9122305**
25.06.92 GB 9213548

④3 Date of publication of application :
28.04.93 Bulletin 93/17

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

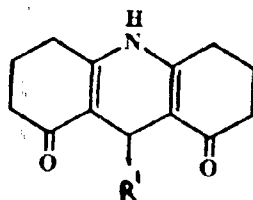
⑦1 Applicant : **IMPERIAL CHEMICAL
INDUSTRIES PLC**
Imperial Chemical House, Millbank
London SW1P 3JF (GB)

⑦2 Inventor : **Ohnmacht, Cyrus John, ICI
AMERICAS INC.**
Concord Pike & New Murphy Road
Wilmington, Delaware 19897 (US)
Inventor : **Harris, Robert Joseph, ICI
AMERICAS INC.**
Concord Pike & New Murphy Road
Wilmington, Delaware 19897 (US)
Inventor : **Trainor, Diane Amy, ICI AMERICAS
INC.**
Concord Pike & New Murphy Road
Wilmington, Delaware 19897 (US)

⑦4 Representative : **Hay, Martin Alexander et al**
Group Patents Services Dept., PO Box 6, Shire
Park, Bessemer Road
Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1HD
(GB)

⑤4 **Acridine-1,8-dione-derivatives as therapeutic agents.**

⑤7 Compounds of general formula I,



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which R¹ has any of the meanings given in the specification, pharmaceutical compositions comprising them and their use in the treatment of urinary incontinence.

EP 0 539 154 A1

It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described above are commercially available and/or widely reported in the scientific literature.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a compound of formula I with a suitable acid or base affording a physiologically acceptable counterion.

When used to treat urinary incontinence, a compound of formula I is generally administered as an appropriate pharmaceutical composition which comprises a compound of formula I as defined hereinbefore together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, the composition being adapted for the particular route of administration chosen. Such compositions are provided as a feature of the invention.

According to another aspect, therefore, the invention provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinabove, or a compound of formula I in which R¹ is 5-nitro-2-furyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The compositions may be obtained employing conventional procedures and excipients and binders and may be in a variety of dosage forms. For example, they may be in the form of tablets, capsules, solutions or suspensions for oral administration; in the form of suppositories for rectal administration; in the form of sterile solutions or suspensions for administration by intravenous, intravesicular, subcutaneous or intramuscular injection or infusion; or in the form of a patch for transdermal administration.

The invention further provides a method for the treatment of urinary incontinence, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula I as defined above, or a compound of formula I in which R¹ is 5-nitro-2-furyl, 3-nitrophenyl or 4-nitrophenyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It has surprisingly been found that the compound of formula I in which R¹ is 3-nitrophenyl [9-(3-nitrophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-(2H,5H)-acridinedione] is capable of acting selectively on the bladder without at the same time appreciably or significantly affecting the cardiovascular system, as indicated by heart rate and blood pressure measurements. Thus, the compounds can advantageously be used to treat urinary incontinence in patients such as the elderly, for whom cardiovascular effects, such as a hypertensive effect, are particularly undesirable.

According to a preferred aspect, therefore, the invention provides a method for the treatment of urinary incontinence, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of [9-(3-nitrophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-(2H,5H)acridinedione or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Treatment using a compound according to the invention can be remedial or therapeutic as by administering a compound following the onset or development of urinary incontinence in a patient. Treatment can also be prophylactic or prospective by administering a compound in anticipation that urinary incontinence may develop, for example in a patient who has suffered from incontinence in the past.

According to a further aspect, the invention provides the use of a compound of formula I, as defined hereinabove, or a compound of formula I in which R¹ is 5-nitro-2-furyl, 3-nitrophenyl or 4-nitrophenyl in the manufacture of a medicament for the treatment of urinary incontinence.

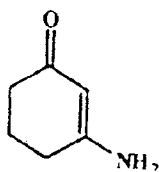
It is known that bladder tissue is excitable and that urinary incontinence can be caused by uncontrolled or unstable bladder contractions. It is further known that by functioning to open potassium channels, potassium channel opening compounds can thereby function to relax smooth muscle. While not wishing to be bound by theory, it is accordingly believed that the compounds of this invention function by opening potassium channels in bladder cells and thereby relax bladder smooth muscle tissue, thus preventing or ameliorating uncontrolled bladder contractions which can cause urinary incontinence.

The dose of compound of formula I which is administered will necessarily be varied according to principles well known in the art taking account of the route of administration, the severity of the incontinence condition, and the size and age of the patient. In general, a compound of formula I will be administered to a warm blooded animal (such as man) so that an effective dose is received, generally a daily dose of above 0.005, for example in the range of about 0.01 to about 10 mg/kg body weight. Preferably the compound is administered orally in this dose range. It has been found that 9-(3-nitrophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-(2H,5H)-acridinedione is active and selective in rats when administered orally at a dose of 3 mg/kg and 10 mg/kg. It will be appreciated that the precise dose range at which this compound may be dosed to obtain a selective effect will depend upon the particular species to be treated. This dose range may be determined by conventional methods. In general, it is expected that a selective effect will be obtained when the compound is dosed orally at 3 mg/kg or below, for example at 1 mg/kg or below.

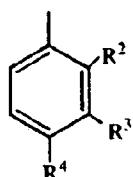
It will be apparent to those skilled in the art that a compound of formula I can be co-administered with other therapeutic or prophylactic agents and/or medicaments that are not medically incompatible therewith. Compounds within the scope of the invention do not show any indication of untoward side-effects in laboratory



II



III



IV

Claims

1. A compound of formula I (formula set out as the final part of these claims, together with other formulae referred to by Roman numerals), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ is 1,2,3,4-tetrahydro-6-naphthyl, 1-naphthyl or 2-quinolyl; 2- or 3-thienyl or furyl substituted at the 4- and/or 5-position(s) by a substituent or substituents independently selected from nitro, cyano, halo, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkylsulphonyl and 2-thienyl, provided that a 3-thienyl or furyl group may only be substituted at the 5-position; or a group of formula IV, wherein:

R² is hydrogen;

R³ is selected from

(a) hydrogen, hydroxy and (1-4C)alkoxy;

(b) nitro, cyano, CF₃, OCF₃, halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkanoyl;

R⁴ is independently selected from the values in groups (a) and (b), phenyl, (1-3C)alkylsulphonyl and phenylsulfonyl, the phenyl rings of which may be substituted by 0-3 substituents selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halo, nitro, cyano, CF₃, OCF₃;

provided that if any of R³ and R⁴ is a value selected from (a), or if R⁴ is (1-3C)alkylsulphonyl, at least one other value,

if for R³, is selected from (b), or

if for R⁴, is selected from (b) or is phenyl or phenylsulfonyl, the phenyl rings of which may be substituted by 0-3 substituents selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halo, nitro, cyano, CF₃, OCF₃;

and further provided that R¹ is not 5-nitro-2-furyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl or 3-cyanophenyl.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein R¹ is a group of formula IV, wherein:

R² is hydrogen;

R³ is selected from

(a) hydrogen, hydroxy and (1-4C)alkoxy;

(b) nitro, cyano, CF₃, OCF₃ and halo;

R⁴ is independently selected from the values in groups (a) and (b), and phenylsulfonyl, the phenyl ring of which may be substituted by 0-3 substituents selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy,

246
7A



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 622 366 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94105778.8**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/04, A61K 31/435, C07D 495/04**

(22) Anmeldetag: **14.04.94**

(30) Priorität: **27.04.93 DE 4313690**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.11.94 Patentblatt 94/44

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

(71) Anmelder: **BAYER AG**

D-51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder: **Goldmann, Siegfried, Dr.**
Am Osterholz 91
D-42327 Wuppertal (DE)
Erfinder: **Stolefuss, Jürgen, Dipl.-Ing.**
Parkstrasse 20
D-42781 Haan (DE)

Erfinder: **Straub, Alexander, Dr.**
Moospfad 30
D-42113 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Bechem, Martin, Dr.**
Hans-Böckler-Strasse 102
D-42111 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Gross, Rainer, Prof. Dr.**
Platzhofstrasse 23
D-42115 Wuppertal (DE)

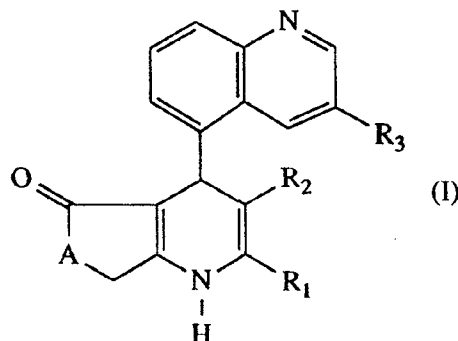
Erfinder: **Hebisch, Siegbert, Dr.**
Johann-Breuker-Platz 8
D-26244 Bottrop (DE)

Erfinder: **Hütter, Jochim, Dr.**
Teschen-Sudberger-Strasse 13
D-42349 Wuppertal (DE)

Erfinder: **Rounding, Howard-Paul, Dr.**
Pahlkestrasse 15
D-42115 Wuppertal (DE)

(54) **Kondensierte Chinolyl-dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.**

(57) Die Erfindung betrifft neue kondensierte 4-Chinolyl-dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)



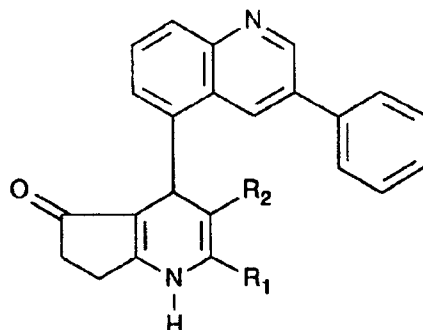
EP 0 622 366 A1

in welcher A, R₁, R₂ und R₃ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in Mitteln zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen.

erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Aceton-Gemischen gereinigt. Die sauberen Fraktionen werden vereint und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Acetonitril kristallisiert, abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 560 mg einer farblosen Substanz vom Schmelzpunkt 187-189 °C.

- 5 In Analogie zur Vorschrift der Beispiele 1 und 2 werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

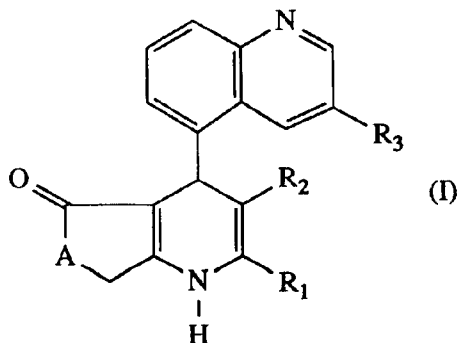
Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ²	F °C
3	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	273
4	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	290
5	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	274
6	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	254
7	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -OCH ₃	208-209

Patentansprüche

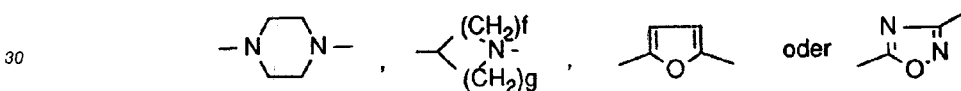
1. 4-Chinolyl-dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)



	in welcher	
	A	
	R ¹	für ein Schwefelatom oder für die -CH ₂ -Gruppe steht,
5		für Wasserstoff, Amino, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel
		-NR ⁶ R ⁷ , -O-CO-R ⁸ , -O-(CH ₂) _a -OR ⁸ oder -O-(CH ₂) _b -NR ⁹ R ¹⁰ substituiert ist, worin
	R ⁶ , R ⁷ , R ⁹ und R ¹⁰	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
10	R ⁸ und R ^{8'}	gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
		und
	a und b	gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeuten,
	R ²	für eine Gruppe der Formel -CO-NR ¹¹ R ¹² oder -CO-D-R ¹³ steht, worin
15	R ¹¹ und R ¹²	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
20		Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
25		oder
30	R ¹¹ und R ¹²	gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 3-bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder durch einen Rest der Formel S(O) _d , -CO- oder -NR ¹⁵ unterbrochen ist, worin
35		eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
40	d	Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
45	R ¹⁵	einen cyclischen, gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
50		und der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 7-gliedrigen,
55		

248
77

5 gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen
aus der Reihe S, N oder O oder durch geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
10 eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,
Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-
gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Hete-
roatomen aus der Reihe S, N oder O bedeutet, wobei die Cyclen gegeb-
enenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder
15 durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbo-
nyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder unge-
sättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
20 der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff
oder durch -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-
, -S(O)_e- oder -NR¹⁶ unterbrochen ist,
worin
25 die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist,
die oben angegebene Bedeutung von R¹⁵ hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist,
oder der Kohlenstoffrest gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder
verschieden durch Aryliden mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder heterocy-
clische Reste der Formeln



35 unterbrochen ist,
worin
f und g
gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,
und wobei die Ary- und Hetero-Cyclen ihrerseits durch Halogen, Cy-
ano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,
40 Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
und der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich
oder verschieden durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen,
Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO₂, geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio,
45 Alkoxy oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch
Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder
durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocy-
clus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist,
wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch
50 Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy,
Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkyl-
thio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO₂-R¹⁷,
-CONR¹⁸R¹⁹ oder -NR²⁰R²¹ substituiert sein kann,
55 worin
die oben angegebene Bedeutung von R¹⁵ hat und mit dieser gleich oder
verschieden ist
und
R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R¹¹ und R¹² haben und mit diesen

250
B#4

EP 0 622 366 A1

- gleich oder verschieden sind,
und
5 R^3 für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Carboxy substituiert ist, oder für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind
10 und deren Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
- 15 A für ein Schwefelatom oder für die $-CH_2-$ -Gruppe steht,
 R^1 für Wasserstoff, Amino, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^6R^7$, $-O-CO-R^8$, $-O-(CH_2)_a-OR^8$ oder $-O-(CH_2)_b$, $-NR^9R^{10}$ substituiert ist,
20 worin R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 R^8 und R^8 gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
25 und a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten,
 R^2 für eine Gruppe der Formel $-CO-NR^{11}R^{12}$ oder $-CO-D-R^{13}$ steht, worin
30 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano oder durch Phenyl, Phenyloxy, Phenylthio oder Pyridyl substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Fluor, Chlor oder durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
35 Phenyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,
40 oder R^{11} und R^{12} gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5-bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoffatom oder durch einen Rest der Formel $S(O)_d$, $-CO-$ oder $-NR^{15}$ unterbrochen ist, worin
45 d eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 R^{15} Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder
50 einen cyclischen, gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Phenyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe O, S, N substituiert ist die ihrerseits durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
55 D eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-14719

EDICTO No. 6014

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 9697 de 29-ABR-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

correspondiente a "COMPUESTOS DE DIHIDROPIRIDINA CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES DE CANALES DE POTASIO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Abbott Laboratories., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **25 ABR. 2005**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **23-MAY-2005**  Este edicto se desfija hoy **07-JUN-2005** a las cinco (5:00 p.m.) 
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 6014