

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Expediente número
00-029.975.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

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 **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocermé 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 **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora ALICIA LLOREDA 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, de:

- (a) Documento que acredita al **SUSCRITO** y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

192
[92]

(b) Certificación Notarial expedida el 17 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258651 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-014.527**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir 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

193
198

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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.

03 SET 2004

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 17th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien se consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza, 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 Suiza, ciudad de Basilea, con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, 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 Publico)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Suiza, ciudad de Basél, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. 14

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

03 SEP 2004

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by... *P. Kuster*

3 in his/her function... *St. N. Kuster*

4, and certified by the seal of the... *Gmünd*

Certified

18. Aug. 2004

5 in Basel (Switzerland)

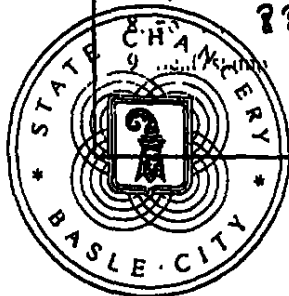
6 on...

7 by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt...

8835 / 11376

10 Signature

[Signature]



CONFIRMATION OF THE RECEIPT OF THE DOCUMENT
INTRODUCTION OF THE DOCUMENT INTO THE SYSTEM
DATE OF RECEIPT: 03.08.2004

03 SET 2004

[Handwritten mark]

195
200

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic iur. Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9. Sello,

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

03 SET 2004

Alicia Mercedes Uricoechea T.
Alicia Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

758651
Pang Uncochea
Cuya firma aparece en el
documento de empena
las funciones indicadas

704 SET -3 P 12: 12

us
JEFE DE LEGALIZACIONES
SUCOTA D.C.

03 SET 2004

196
205

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Gustavo Tamayo
Apoderado

Oficio N°
12641

REFERENCIA

Radicación	00 29975
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	015

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 29975, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-46
- . Ejemplos: folios 46-99
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 186-193
- . Se reivindica prioridad, presentada en Europa el 27.04.99, bajo el número 99108199.3

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 31 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de fenoxipiperidinas de fórmula (I), cuyos sustituyentes se definen en la descripción, a sus composiciones farmacéuticas y métodos de síntesis de los mismos.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/445

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla 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"*

197
202

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de la reivindicación 29 no es claro puesto que se están definiendo productos por su método de síntesis y no por sus características específicas.

El alcance de la reivindicación 31 no es claro, debido al uso del término "grupo protector de -NH", el cual no es aceptable en reivindicaciones de producto

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 - 27.04.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9709311	"Nuevas 4-(oxialquiloifenil)-3-oxi-piperidinas para el tratamiento de la insuficiencia renal y cardiaca"	13.03.97

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 establece que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*.

La publicación WO 97 09311 describe derivados novedosos de piperidina de fórmula general (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, dichos compuestos son inhibidores de la renina y pueden ser usados en composiciones para el tratamiento de presión sanguínea-alta, así como fallas renal y cardiaca.

Comparando elemento por elemento, los compuestos, sus métodos de síntesis y composiciones de la anterioridad citada, especialmente cuando Q es ausente, X es oxígeno, n es cero, R1 naftil, m es cero, R3 es hidrógeno, y R2 un grupo fenilo sustituido con propoxibenciloxi o propoxifeniloxi (dicha combinación de sustituyentes se encuentra en los compuestos V y W de la página 69 de WO 9709311), son iguales a los de las reivindicaciones 1-31, y puede afectar la novedad de la presente solicitud.

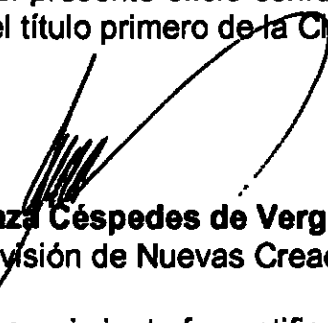
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

198
202

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9709311	1-31	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

28 ABR. 2009

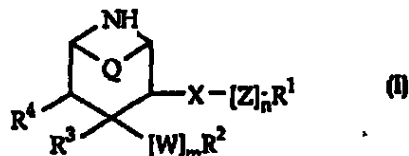
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 0502	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

199
204

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 211/42, 401/12, 401/04, 401/06, A61K 31/445	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/09311 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. März 1997 (13.03.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03803 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. August 1996 (29.08.96) (30) Prioritätsdaten: 2548/95-1 1876/96 7. September 1995 (07.09.95) 26. Juli 1996 (26.07.96) CH CH	(74) Anwalt: GROSSNER, Lutz; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). (81) Bestimmungsstaaten: ÄU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, TR, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH/CH); Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH). (72) Erfinder: BINGGELI, Alfred; Hofstetterstrasse 36, CH-4112 Flüh (CH). BREU, Volker; Belchenstrasse 7, D-79418 Schlengen (DE). BUR, Daniel; Froburgstrasse 51, CH-4052 Basel (CH). FISCHLI, Walter; Burgfeldermattweg 53, CH-4123 Allschwil (CH). GÜELLER, Rolf, Alte Saline 30, CH-4310 Rheinfelden (CH). HIRTH, Georges; 7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel (CH). MUELLER, Marcel; Quellenweg 10, CH-4402 Frenkendorf (CH). OEFNER, Christian; Mühlewinkel 3, D-79108 Freiburg (DE). STADLER, Heinz; Waldhofstrasse 37, CH-4310 Rheinfelden (CH). VIEIRA, Eric; Probenstrasse 57, CH-4053 Basel (CH). WILHELM, Maurice; 11, chemin du Luegner, F-68790 Morschwiller-le-Bas (FR). WOSTL, Wolfgang; Im Strick 2, D-79639 Grenzach-Wyhlen (DE).		
(54) Title: NEW 4-(OXYALKOXYPHENYL)-3-OXY-PIPERIDINES FOR TREATING HEART AND KIDNEY INSUFFICIENCY (54) Bezeichnung: NEUE 4-(OXYALKOXYPHENYL)-3-OXY-PIPERIDINE ZUR BEHANDLUNG VON HERZ- UND NIERENINSUFFIZIENZ (57) Abstract New piperidine derivatives have the general formula (I), in which R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , Q, X, W, Z, m and n have the meanings given in the description, are renin inhibitors and may be used for example to treat high blood pressure, heart and kidney insufficiency.		
(57) Zusammenfassung Die neuen Pipendinderivate der allgemeinen Formel (I), worin R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , Q, X, W, Z, m und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind Rennhemmer und können z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz Verwendung finden.		



und pharmazeutisch anwendbare Salze davon;

mit Ausnahme der Verbindung 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid.

Weiterhin sind Verbindungen der Formeln I und IA bevorzugt, in denen W abwesend ist, und solche, in denen Q abwesend ist. X ist vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder -CO-; Z ist vorzugsweise Methylen.

Bevorzugte Reste R¹ sind Phenyl, durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, Cyclobutylmethoxy-nieder-alkyl, nieder-Alkylendioxy, Phenyl, Phenoxy, nieder-Alkoxy-carbonylphenyl, Hydroxy-nieder-alkylphenyl, 2,3-Dihydroxypropylaminocarbonylphenyl, Benzyloxy, Benzoyl, Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl oder Nicotinoyl-amino-nieder-alkyl substituiertes Phenyl.

Weitere bevorzugte Reste R¹ sind Naphthyl, durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenathyloxy, Methylenedioxybenzyloxy, Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, N-Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder Picolyloxy substituiertes Naphthyl; Tetrahydronaphthyl oder durch Methyl substituiertes Tetrahydronaphthyl, oder Indanyl.

Ebenfalls bevorzugte Reste R¹ sind Pyridyl, Benzimidazolyl, Di-nieder-alkoxy-pyrimidinyl oder 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalyl, 6- und 7-Chinazolinyl, sowie durch Hydroxy, Oxo, nieder-Alkoxy, nieder-Alkenyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, Di-nieder-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-

201
256

Dihydroxypropoxy-nieder-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, nieder-
Alkoxy-carbonyl-nieder-alkoxy, Carbamoyl-nieder-alkoxy, Methoxy-
benzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenäthoxy, Methylendioxybenzyloxy,
Dioxolanyl-nieder-alkoxy, Cyclopropyl-nieder-alkoxy, Hydroxy-nieder-
5 alkoxy, Carbamoyloxy-nieder-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-nieder-
alkoxy, Morpholino-nieder-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, N-
Methylpiperazino-N-nieder-alkoxy, Benzoyloxy-nieder-alkoxy oder
Picolyloxy substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und
7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinylnyl
10 oder 6- und 7-Chinazolinylnyl.

Bevorzugte Reste R^2 sind Phenyl, durch Halogen, Hydroxy, Cyano,
Trifluormethyl, nieder-Alkyl, Halo-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Cyano-nieder-alkyl, Carboxy-nieder-
alkyl, nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyloxy-
15 nieder-alkyl, nieder-Alkoxy-carbonyl, nieder-Alkoxy oder nieder-
Alkylendioxy substituiertes Phenyl.

Ebenfalls bevorzugte Reste R^2 sind durch einen Rest

L^1 - T^1 - L^2 - T^2 - L^3 - T^3 - L^4 - T^4 - L^5 -U substituiertes Phenyl, wobei L^1 und L^2
vorzugsweise abwesend oder C_{1-8} -Alkylen sind und L^3 abwesend ist
20 und U Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cyclo-niederalkyl, Phenyl, durch
nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylsulfinyl,
nieder-Alkylendioxy, Halogen, Benzoyl-nieder-alkyl, Halogen-
niederalkyl, nieder-Alkanoyloxy oder Hydroxy substituiertes Phenyl;
oder Naphthyl; oder Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl,
25 Phenyl-oxadiazolyl, Thienyl-oxadiazolyl, Furyl-oxadiazolyl, Phenyl-
oxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Nitrobenzthiazolyl
Phenyltetrazolyl oder Morpholinylnyl darstellt.

Bei den Gruppen T^1 - T^4 sind die Bedeutungen (a)-(c), (e)-(h), (m) und
(n) bevorzugt.

30 Beispiele besonders bevorzugter Reste R^2 sind Phenyl oder durch

2-Benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2-Benzoyloxy-3-methoxypropoxy,
2,3-Dihydroxypropoxy,

202
707

- 2-Hydroxy-3-benzylamino-propoxy,
2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy,
2-Hydroxy-3-phenylthiopropoxy,
2-Methoxy-3-phenoxypropoxy,
5 2-Methoxy-3-benzyloxypropoxy,
2-Methyl-3-fluor-phenylbutyryloxy-nieder-alkoxy,
2-nieder-Alkenyloxy-4-phenylbutyl,
3,4,5-Trimethoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
6-Nitro-2-benzothiazolyl-thio-nieder-alkyl,
10 Benzamido-nieder-alkoxy,
Benzamido-nieder-alkyl,
Benzoyl-nieder-alkoxy und Ketale davon,
Benzoyl-nieder-alkyl und Ketale davon,
Benzoyl-nieder-alkyl-aminocarbonyl-nieder-alkyl,
15 Benzoylniederalkoxycarbonyl-nieder-alkyl,
Benzoyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
Benzoyloxy,
Benzoyloxy-nieder-alkyl-benzoyloxy-nieder-alkoxy,
Benzoyloxy-nieder-alkoxy,
20 Benzoyloxy-nieder-alkyl,
Benzthiazolylthio-nieder-alkoxy,
Benzthiazolylthio-nieder-alkyl,
Benzylcarbamoyl-nieder-alkoxy,
Benzyloxy-nieder alkylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
25 Benzyloxy-nieder-alkoxy,
Benzylthio-nieder-alkoxy,
Carbamoyloxy-nieder-alkoxy,
Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Carboxy-nieder-alkoxy,
30 Carboxy-nieder-alkyl,
Cyano,
Cyano-nieder-alkoxy,
Cyano-nieder-alkyl,
Cyanophenyl-nieder-alkoxy,
35 Cyclohexylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Cyclopropylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Cyclopropyloxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Dioxolanyl-nieder-alkoxy,

203
204

- Furyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Furoyloxy-nieder-alkoxy,
Halo-phenoxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyl-nieder-alkoxy,
5 Halobenzoyloxy-nieder-alkyl,
Halobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
Halobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
Halogen,
Halogen-nieder-alkyl,
10 Halophenoxy,
Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Hydroxy,
Hydroxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
15 Hydroxy-nieder-alkoxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Imidazolylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Methoxybenzoyl-nieder-alkyl,
Methoxybenzyl-oxy-nieder-alkoxy,
20 Methylendioxybenzoyl-nieder-alkoxy,
Morpholino-nieder-alkoxy,
Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
Morpholinocarbonyloxy-nieder-alkyl,
N-Methylaminophenyl-carbonyloxy-nieder-alkyl,
25 N-Methyl-benzylamino-nieder-alkoxy,
N-Methylpyrrolylcarbonyloxy-nieder-alkoxy,
N-nieder-Alkylbenzamido-nieder-alkyl,
Naphthyl-nieder-alkoxy,
Nicotinoyloxy-nieder-alkoxy,
30 Nicotinoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkanoylbenzoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkoxy
nieder-Alkanoyloxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkenyl-benzyloxy-nieder-alkoxy,
35 nieder-Alkenyloxy,
nieder-Alkenyloxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzoyloxy-nieder-alkyl,

- nieder-Alkoxy-carbonyl,
nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxybenzoylamino-nieder-alkyl,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
5 nieder-Alkoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxy-benzylthio-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxycarbonyl,
nieder-Alkoxycarbonyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxycarbonyl-nieder-alkyl,
10 nieder-Alkoxyphenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylbenzyloxy-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylendioxy,
nieder-Alkylendioxybenzyloxy-nieder-alkoxy,
15 nieder-Alkylsulfonylbenzoyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkylthiobenzoyloxy-nieder-alkoxy,
nieder Alkylthio-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Benzoyloxybenzyl-nieder-alkoxy,
Hydroxybenzyl-nieder-alkoxy,
20 nieder-Alkoxybenzyl-nieder-alkoxy,
nieder-Alkoxybenzylcarbonyloxy-alkoxy,
Phenoxy-benzyloxy-nieder-alkoxy,
Phenoxy-carbonyl-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkenyloxy,
25 Phenoxy-nieder-alkinyloxy,
Phenyl-nieder-alkanoylamino-nieder-alkyl,
Phenyl-nieder-alkenyloxy,
Phenyl-nieder-alkoxy,
Phenoxy-nieder-alkyl,
30 Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl,
Phenoxy-nieder-alkylcarbonyl-nieder-alkoxy,
Phenyl-nieder-alkylaminocarbonyl-nieder-alkyl,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy,
Phenylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
35 Phenyl-hydroxy-nieder-alkyl,
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Phenyl-oxadiazolyl-nieder-alkyl,

- Phenyl-oxazolyl-nieder-alkoxy,
Phenyloxy-nieder-alkoxy,
Phenylsulfamoyl-nieder-alkyl,
Phenylsulfinyl-nieder-alkyl,
5 Phenylsulfonyl-nieder-alkoxy,
Phenylsulfonyl-nieder-alkyl,
Phenyltetrazolyl-thio-nieder-alkyl,
Phenylthio-nieder-alkoxy,
Phenylthio-nieder-alkyl,
10 Pyrazinylcarbonyloxy-nieder-alkyl,
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkoxy
Pyridylaminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
Pyridylcarbamoxyloxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy,
15 Pyridyl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Pyridylthio-nieder-alkyl,
Pyrimidinyloxy-nieder-alkoxy,
Pyrimidinylthio-nieder-alkyl,
20 Thenoyloxy-nieder-alkoxy,
Thenoyloxy-nieder-alkyl,
Thienyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy,
Triazolyl-nieder-alkoxy,
Trifluormethylbenzyloxy-nieder-alkoxy, oder
25 Trifluormethyl-substituiertes Phenyl.

Bevorzugte Reste R⁴ sind

- 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-nieder-alkyl,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Hydroxy-piperidin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
30 4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
4-Methyl-piperazin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
1,2,4-Triazolyl-nieder-alkyl,
Amino,
35 Amino-nieder-alkyl,
Amino-nieder-alkyl-amino

206
Ett

- Amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Amino-nieder-alkoxy
Amino-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Aminocarbonyloxy-nieder-alkyl,
5 Benzyloxy oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl, nieder-Alkoxy,
Trifluormethoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy oder Halogen substituiertes
Benzyloxy,
Benzyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkenyl,
nieder-Alkoxy oder Halogen substituiertes Benzyloxy-nieder-alkyl,,
10 Carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Cyano-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-(N-nieder-alkyl)-amino-nieder-
15 alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl,
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxy
Di-nieder-Alkyl-amino-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
20 Dihydroxy-nieder-alkoxy,
Dihydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino,
Dihydroxy-nieder-alkyl-amino-nieder-alkyl
Guanidinylnieder-alkoxy-nieder-alkyl,
25 Guanidinylnieder-alkyl,
Hydroxy,
Hydroxy-nieder-alkyl,
Sulfooxy-nieder-alkyl,
Hydroxy-nieder-alkoxy,
30 Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy,
Morpholin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Morpholin-4-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Naphthyl-alkoxy oder durch nieder-Alkoxy substituiertes Naphthyl-
35 alkoxy,
nieder-Alkoxy,
nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy
nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,

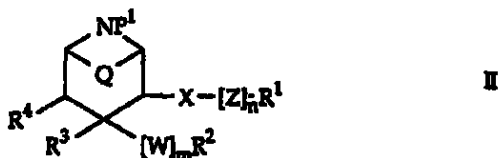
- nieder-Alkoxy-nieder-alkyl,
nieder-Alkyl,
nieder-Alkylsulfonylamino-nieder-alkyl,
Phenoxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
5 substituiertes Phenoxy-nieder-alkyl
Phenyl-thio-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy
substituiertes Phenyl-thio-nieder-alkyl
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperazin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
10 Piperidin-1-yl-nieder-alkyl-carbamoyloxy-nieder-alkyl,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy,
Piperidin-4-yl-nieder-alkoxy-nieder-alkyl,
Pyridyl-nieder-alkoxy,
Pyridyl-nieder-alkoxy-alkyl,
15 Pyridylthio-nieder-alkyl,
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl oder durch nieder-Alkoxy substituiertes
Pyrimidinyloxy-nieder-alkyl
Tetrazolyl-nieder-alkyl,
Trifluormethylsulfonylamino-nieder-alkyl, und
20 Wasserstoff.

- Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen der Formel I sind
solche, in denen R² Cyclohexyl oder Benzoyloxymethylcyclohexyl ist;
solche, in denen R² Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Acenaphthyl
ist; solche, in denen R² Pyridyl oder Oxopyridyl, oder durch 3-H-2-
25 Thioxo-benzthiazolyl, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkoxy-nieder-
alkoxy, Phenyl-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl,
Cyclohexyl-nieder-alkoxy, Phenoxy-nieder-alkyl oder Phenyl-nieder-
alkoxy-nieder-alkyl substituiertes Pyridyl oder Oxopyridyl, oder durch
solche, in denen R² Pyrimidinyl oder durch Benzodioxanyl-nieder-
30 alkoxy, Biphenyloxy, Biphenyl-yl-nieder-alkoxy, Cyclohexyl-nieder-
alkoxy, Cyclohexyloxy-nieder-alkoxy, Halophenyl-nieder-alkoxy,
Halophenyl-oxadiazolyl-nieder-alkoxy, Indanyl-nieder-alkoxy,
Naphthyl-nieder-alkoxy, Phenyl-nieder-alkyl, N-nieder-Alkyl-phenyl-
nieder-alkoxy-nieder-alkylamino, N-nieder-Alkyl-phenyl-nieder-
35 alkylamino, nieder-Alkythio, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-
nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxyphenyl-nieder-alkylamino,
nieder-Alkylphenyl-nieder-alkylamino, Halophenyl-nieder-alkylamino,

- Q = 1-[2-[7-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxymethyl]-naphthalin-2-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin Hydrochlorid (1:3) (Beispiel 90-13)
- 5 R = 1-[(3RS,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yl]-2-naphthalin-2-yl-äthanon Hydrochlorid (1:1) (Beispiel 100)
- S = (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(1,4-dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-ol (Beispiel 109-04)
- 10 T = Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[7-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins (Beispiel 106-02)
- U = Gemisch des (3RS,4RS)- und (3SR,4SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-[6-[(RS)-2,3-dihydroxy-propoxymethyl]-naphthalin-2-ylmethoxy]-piperidins (Beispiel 106-01)
- 15 V = 4-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-butan-1-ol (Beispiel 110-08)
- W = 3-[(3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-propan-1-ol (Beispiel 110-07)
- 20 X = 1-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-4-methyl-piperazin (Beispiel 110-02)
- Y = 4-[2-[(3RS,4RS,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(naphthalin-2-ylmethoxy)-piperidin-5-yloxy]-äthyl]-morpholin (Beispiel 110-09)
- 25 Z = (3RS,4SR,5SR)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzylloxy)-piperidin-5-ol (Beispiel 109-28)
- AA = (3R,4s,5S)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3,5-bis-(4-methoxy-benzylloxy)-piperidin (Beispiel 109-27)

(3'S,4'S)-3'-(1,4-Dimethoxy-naphthalin-2-ylmethoxy)-4-[3-(2-methoxy-benzyloxy)-propoxy]-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[1,4]bipyridin-2-on.

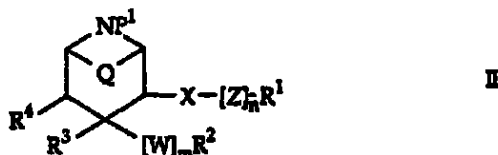
21. Verbindungen der Formel II



in der P¹ eine Schutzgruppe darstellt und die übrigen Symbole die Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und in R¹, R² und R⁴ gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen können.

22. Arzneimittel, insbesondere zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz, enthaltend eine Verbindung der Formel I von Anspruch 1 und ein therapeutisch inertes Exciapiens.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-20, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel II



in der P¹ eine Schutzgruppe darstellt und die übrigen Symbole die Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und in R¹, R² und R⁴ gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen können,

- die Schutzgruppe(n) abspaltet, gewünschtenfalls in der so erhaltenen Verbindung der Formel I reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt und/oder die Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Salz überführt, wobei die Herstellung des 4-(4-Fluorphenyl)-3-(3,4-methylenedioxy-benzyloxy)piperidin und dessen Hydrochlorid ausgeschlossen ist

24. Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

25. Verwendung von Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
5 Bluthochdruck, Herz- und Niereninsuffizienz.

26. Die Erfindung wie hiervor beschrieben.

70F
210