

00/64

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00031259 00000004 Folios: 19
Fecha (AMD): 2005-01-07 15:47:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

768

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION.
Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Kenilworth

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:
00.031.259

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA.

6

Comprobante de pago No. 96,720; 978

Fecha 12-15-04;01-06-05

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

Me permito **ADICIONAR** 2 nuevas reivindicaciones (Reivindicaciones 9 y 10) que pretenden reclamar el concepto inventivo de forma más específica. Aclaro que las reivindicaciones añadidas no comprenden una ampliación del concepto inventivo originalmente presentado y se encuentran en su totalidad sustentadas dentro del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

2
709

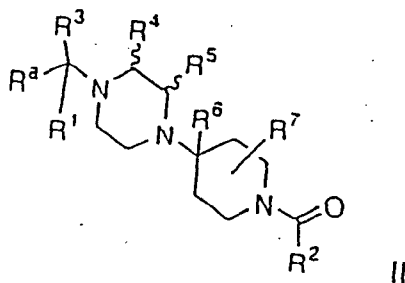
Reivindicación 9	Sustentada en la página 132 del Capítulo Descriptivo, líneas 13 a 16.
Reivindicación 10	Sustentada por la estructura molecular descrita en la página 123 del Capítulo Descriptivo, y específicamente la estructura descrita en el ejemplo 29A de la pagina 123.

B
210

- 21 -

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural de fórmula II



o por una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los cuales

(1) R^a es R^{8a} -fenilo, R^{8b} -piridilo, R^{8b} -tiofenilo o R^9 -naftilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -heteroarilo substituido de 6 miembros; R^9 , R^{10} , R^{11} -N-óxido de heteroarilo de 6 miembros substituido;

R^{12} , R^{13} -heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo;



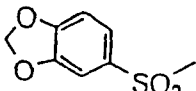
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} (C_1-C_6) alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril (C_1-C_6) alquilo;

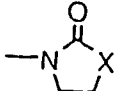
R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo;

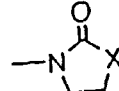
R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ;

R^8 representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ,

W
221

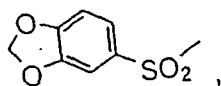
alcoxi C₁-C₆, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-fenilo, R¹⁴-
bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),  -NH₂,

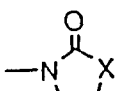
-NHCOCF₃, -NHCONH(alquilo C₁-C₆), -NHCO(C₁-C₆ alquilo), -NHSO₂(alquilo
C₁-C₆), heteroarilo de 5 miembros y , donde X es -O-, -NH-
o -N(CH₃)-;

R^{8a} es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del
grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-
fenilo, -NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal

como se ha definido más arriba;

R^{8b} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-,
CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-bencilo, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NHCOCF₃, heteroarilo de 5 miembros y , donde X es tal como se ha

definido más arriba;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados del grupo que
consiste en (C₁-C₆)alquilo, halógeno, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, -
OCF₃ y -Si(CH₃)₃;

R¹¹ es R⁹, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -

212

CH=NOR¹⁷, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(cloro-(C₁-C₆)alquilo), -NHCONH((C₃-C₁)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo), -NHCO(C₁-C₆)alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁-C₆)alquilo)₂, -NHSO₂(C₁-C₆)alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁-C₆)alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁-C₆ alquilo), -OSO₂(C₁-C₆)alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxí (C₁-C₆)alquilo, -CON R¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-C₆)alquilo, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹² es (C₁-C₆)alquilo, -NH₂ o R¹⁴-fenilo;

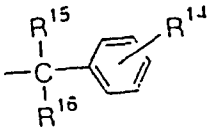
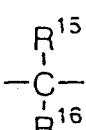
R¹⁴ representa de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁-C₆)alcoxi y halógeno;

R¹⁵ y R¹⁶ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente son un grupo alquilenos C₂-C₅ y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; y

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ o fenilo; o

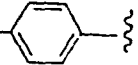
(2) R^a es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo o R⁸-tiofenilo;

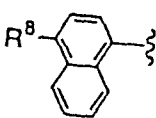
R² es fluorenilo, difenilmetilo;  o  heteroarilo;

y R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son tal como se han definido en (1).

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^a es R^{8a}-fenilo o R⁸-naftilo.

6
213

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^a es R^{8a} -

donde R^{8a} es $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$ o halógeno; o R^a es 

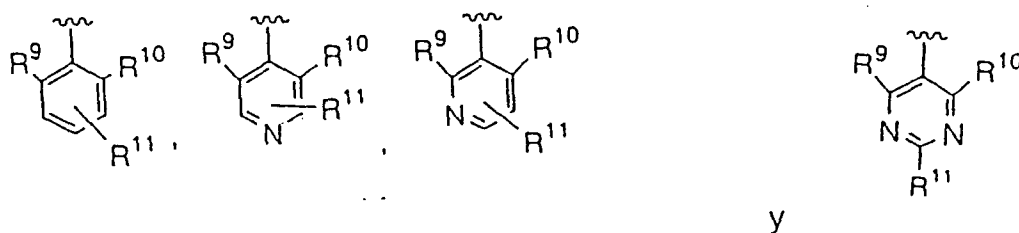
donde R^8 es alcoxi.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno o metilo; R^4 es metilo y R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es R^9 , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido del mismo; o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo.

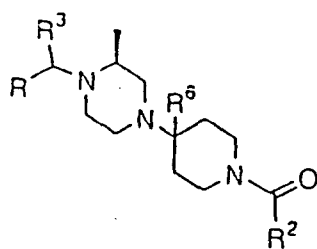
7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



donde R^9 y R^{10} están seleccionados del grupo que consiste en ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, halógeno, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que están representados por la fórmula estructural

274



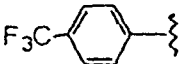
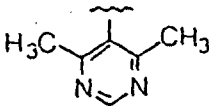
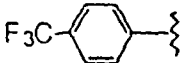
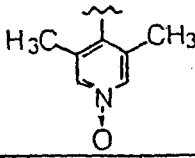
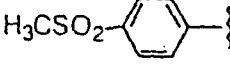
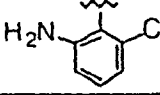
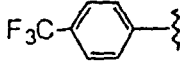
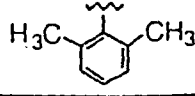
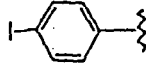
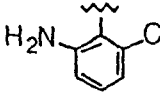
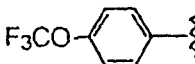
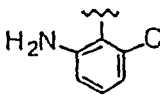
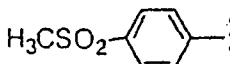
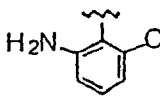
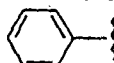
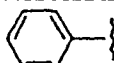
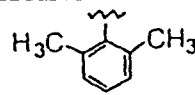
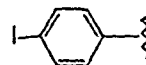
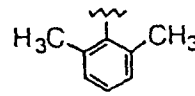
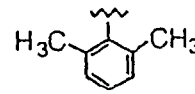
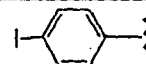
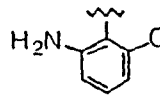
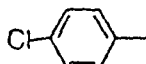
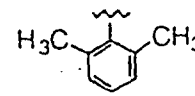
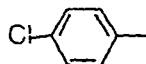
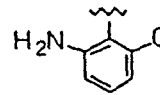
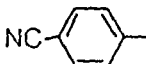
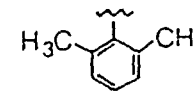
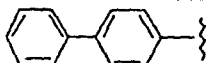
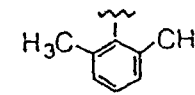
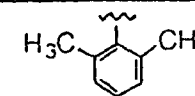
en la cual R, R³, R⁶ y R² son tal como se definen en la tabla siguiente:

R	R ³	R ⁶	R ²
		H	

		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

8
215

		H	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		-CH3	
		H	
		H	
		-CH3	
		-CH3	

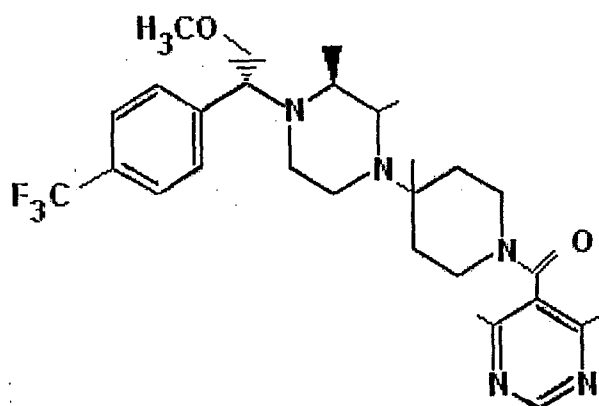
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	H	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		H	
		H	
		H	

178

		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula II, de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición es una crema.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto activo es,



72
179

11. Una composición farmacéutica para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, rechazo al trasplante de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple que comprende una cantidad eficaz del antagonista CCR5 de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar el virus de inmunodeficiencia humana, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple.

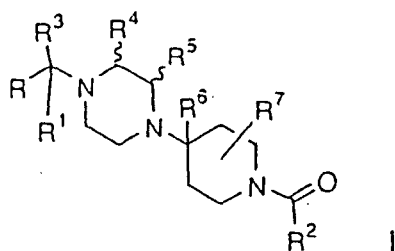
13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el uso combinado con uno o más agentes antivirales útiles para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana.

3
280

14. El uso de la reivindicación 13, donde el agente antiviral está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídica, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica, e inhibidores de proteasa.

15. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el uso combinado con uno o más agentes para el tratamiento de rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto vs. huésped, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

16. El uso de un antagonista CCR5 de la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, donde el antagonista CCR5 está representado por la fórmula estructural I:



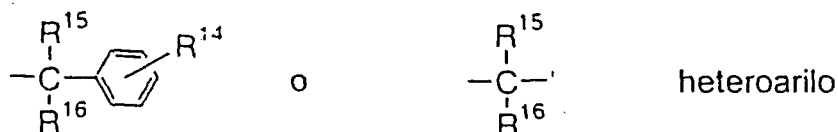
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R es R⁸-fenilo, R⁸-piridilo, R⁸-tiofenilo o R⁸-naftilo;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² es R⁹, R¹⁰, R¹¹-fenilo; R⁹, R¹⁰, R¹¹-heteroarilo substituido de 6 miembros; R⁹, R¹⁰, R¹¹ N-óxido de heteroarilo substituido de 6 miembros; R¹², R¹³-heteroarilo substituido de 5 miembros; naftilo; fluorenilo; difenilmetilo

7/11/28

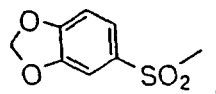


R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} (C_1-C_6) alquilo, R^8 -fenilo, R^8 -fenil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -naftilo, R^8 -naftil (C_1-C_6) alquilo, R^8 -heteroarilo o R^8 -heteroaril (C_1-C_6) alquilo;

R^4 , R^5 , R^7 y R^{13} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) ;

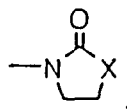
R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

R^8 es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -fenilo, R^{14} -bencilo, $CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$,



$-NH_2$,

$-NHCOCF_3$, $-NHCONH$ (alquilo C_1-C_6), $-NHCO$ (alquilo C_1-C_6), $-NHCO_2$ (alquilo C_1-C_6), heteroarilo de 5 miembros y



, donde X es $-O-$, $-NH-$ o $-$

$N(CH_3)-$;

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo, halógeno, $-NR^{17}R^{18}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -acilo, $-OCF_3$ y $-Si(CH_3)_3$;

18
182

R^{11} es R^9 , hidrógeno, fenilo, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{17}$, piridilo, N óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$, $-NHCONH(\text{cloro}-(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCONH((C_3-C_1)\text{cicloalquilo}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-NHCO(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-NHCOCF_3$, $-NHOSO_2N((C_1-C_6)\text{alquilo})_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, C_3-C_{10} cicloalquilo, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NH(C_1-C_6\text{ alquilo})$, $-OSO_2(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-OSO_2CF_3$, hidroxí $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-CO_2R^{17}$, $-Si(CH_3)_3$ o $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R^{12} es $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $-NH_2$ o R^{14} -fenilo;

R^{14} representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, $(C_1-C_6)\text{ alquilo}$, $-CF_3$, $-CO_2R^{17}$, $-CN$, $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$ y halógeno;

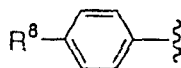
R^{15} y R^{16} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o R^{15} y R^{16} conjuntamente son un grupo alquilenó C_2-C_5 y con el carbono al cual están unidos forman un anillo espiro de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{17} , R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; y

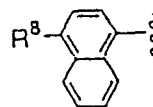
R^{20} es alquilo C_1-C_6 o fenilo.

17. El uso de la reivindicación 16 en la cual R es R^8 -fenilo o R^8 -naftilo.

18. El uso de la reivindicación 17, en la cual R es



o



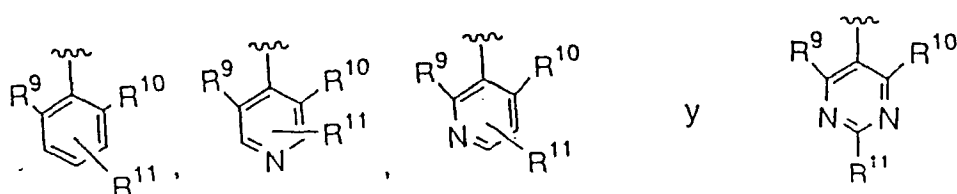
46
283

19. El uso de la reivindicación 16, en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6), R^8 -fenilo, R^8 -bencilo o R^8 -piridilo.

20. El uso de la reivindicación 16, en la cual R^1 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o metilo.

21. El uso de la reivindicación 16, en la cual R^2 es R^9 , R^{10} , R^{11} -fenilo; R^9 , R^{10} , R^{11} -piridilo o un N-óxido del mismo o R^9 , R^{10} , R^{11} -pirimidilo.

22. El uso de la reivindicación 21, en la cual R^2 está seleccionado del grupo que consiste en



donde R^9 y R^{10} están seleccionados del grupo que consiste en (C_1 - C_6) alquilo, halógeno, -OH y - NH_2 .

23. El uso de la reivindicación 22, donde R^2 es fenilo o piridilo y R^{11} es hidrógeno, o donde R^2 es pirimidilo y R^{11} es hidrógeno, metilo o fenilo.

24. El uso de la reivindicación 16 para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana, que comprende uno o más agentes antivirales que son útiles en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana.

25. El uso de la reivindicación 24, donde el agente antiviral está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídica, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídica e inhibidores de proteasa.

26. El uso de la reivindicación 16 para el tratamiento de rechazo a los trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad inflamatoria del riñón, artritis reumatoide o esclerosis múltiple, que

27
184

comprende además uno o más agentes útiles para el tratamiento de dichas enfermedades.

27 Una presentación que comprende en recipientes separados en un paquete único, composiciones farmacéuticas que se usan en combinación para tratar el virus de inmunodeficiencia humana que comprende en un recipiente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un antagonista CCR5 de la reivindicación 16 en un portador farmacéuticamente aceptable, y en recipientes separados, una o más composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente antiviral u otro agente que es útil en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana en un portador farmacéuticamente aceptable.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,720
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

78
78

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00031259 00000004 Folios: 19
Fecha (AMD): 2005-01-07 15:47:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693622	14/12/2004	13,951,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL :	\$ 87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

19
288

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00031259 00000004

Folios: 19

Fecha (AMD): 2005-01-07 15:47:38

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 978
FECHA : ENERO 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

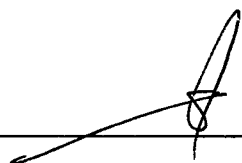
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810435	04/01/2005	16,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.00
		TOTAL :	\$ 4,000.00

SON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

247

375.

2005/07/28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Olarte
Apoderado

Oficio N° 06196

REFERENCIA	Radicación	00 31259
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	018

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 31259, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 17-113
- . Ejemplos: folios 113-220
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: 270-284
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 04.05.99, bajo el número 09/305226

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 27 de la presente solicitud, se refiere a derivados de piperidina o sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyos sustituyentes se revelan en la descripción y que son antagonistas de CCR5; dichos compuestos son útiles en el tratamiento de VIH, trasplante de órganos. Finalmente se revelan combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con agentes antivirales para el tratamiento del VIH

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/495

Claridad de la solicitud

El art. 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"*

28

Teniendo en cuenta lo anterior, la definición de R2 en la reivindicación 1 no es claro, porque R2 puede ser R7, R8, R9-fenilo o R2 puede ser R7-fenilo, R8-fenilo o R9-fenilo.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Excepciones a la 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"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 12-26 que trata de "el uso de un compuesto de la reivindicación...", no es patentable, debido a que los usos no son objeto de patente de acuerdo a la legislación vigente.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9805292	"Antagonistas muscarínicos"	12.02.98
2	WO 9806697	"Antagonistas de éter muscarínicos"	19.02.98
3	WO 9801425	"Piperidinas 1,4-disustituidas como agonistas muscarínicos"	15.01.98

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

La publicación WO 9805292 se refiere a compuestos derivados de piperidina de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción (ver ejemplos 3, 388 y 389), son antagonistas muscarínicos. Se publican además composiciones farmacéuticas que los contienen.

La publicación WO 9806697 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La publicación WO 9801425 revela piperidinas 1,4-di sustituidas de fórmula (I) que son antagonistas muscarínicos, se mencionan sus métodos de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Comparando elemento por elemento, los compuestos de la presente solicitud son iguales a los de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9805292	1-11, 27	Novedad
2	WO 9806697	1-11, 27	Novedad
3	WO 9801425	1-11, 27	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

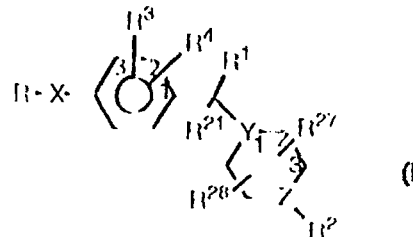
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 JUL. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1011	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------



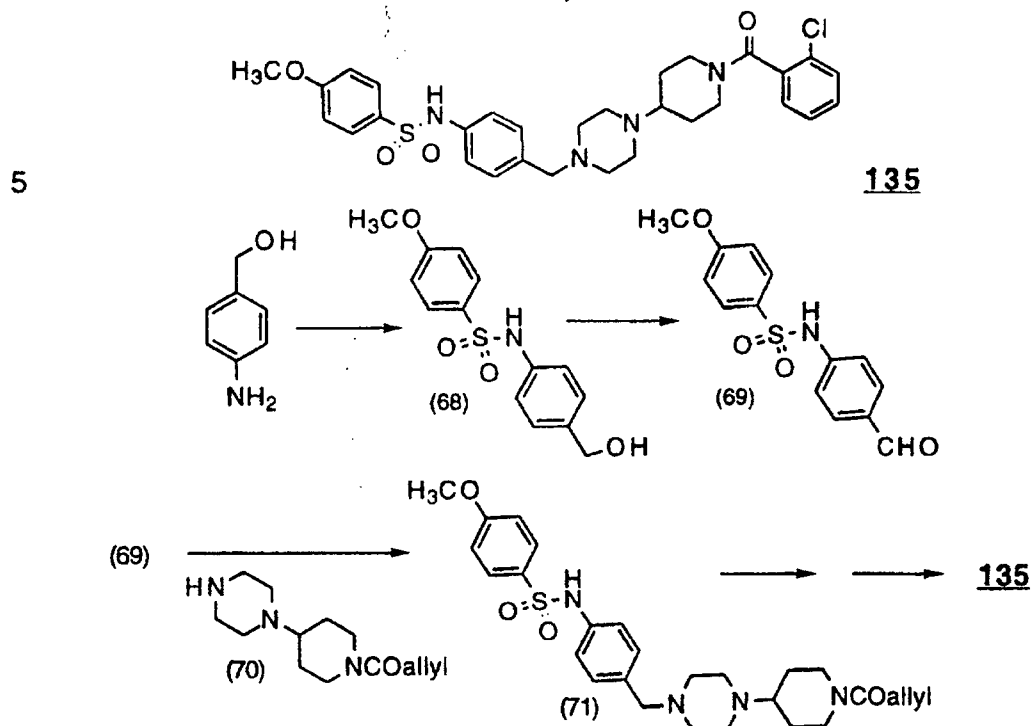
790

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

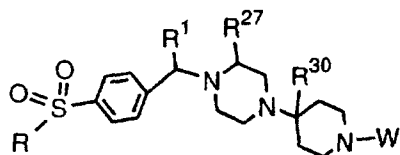
(51) International Patent Classification ⁶ : A61K	A2	(11) International Publication Number: WO 98/05292 (43) International Publication Date: 12 February 1998 (12.02.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/13383 (22) International Filing Date: 6 August 1997 (06.08.97) (30) Priority Data: 08/700,628 8 August 1996 (08.08.96) US (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US). (72) Inventors: LOWE, Derek, B.; 237 North 9th Street, Kenilworth, NJ 07033 (US). CHANG, Wei, K.; 63 West Cedar Street, Livingston, NJ 07039 (US). KOZLOWSKI, Joseph, A.; P.O. Box 7391, Princeton, NJ 08543-7391 (US). BERGER, Joel, G.; 5675 North Camino Esplandora, Tucson, AZ 85718 (US). McQUADE, Robert; 221 Mountainview Avenue, Scotch Plains, NJ 07076 (US). BARNETT, Allen; 13 Flanders Drive, Pine Brook, NJ 07058 (US). SHERLOCK, Margaret; 34 Parkway West, Bloomfield, NJ 07003 (US). TOM, Wing; 133 Cedar Grove Parkway, Cedar Grove, NJ 07009 (US). DUGAR, Sundee; 749 Wingate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). CHEN, Lian-Yong; 10 Pond View Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). CLADER, John, W.; 428 North Union Avenue, Cranford, NJ 07016 (US). CHACKALAMANNIL, Samuel; 79 Stratford Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). WANG,		Yuguang; 38 Princess Drive, North Brunswick, NJ 08902 (US). McCOMBIE, Stuart, W.; 28 Hanford Place, Caldwell, NJ 07006 (US). TAGAT, Jayaram, R.; 133 Boynton Court, Westfield, NJ 07090 (US). VICE, Susan, F.; 1144 Sawmill Road, Mountainside, NJ 07092 (US). VACCARO, Wayne, D.; 1706 Westover Road, Yardley, PA 19067 (US). GREEN, Michael, J.; 1146 Rancho Encinitas Drive, Encinitas, CA 92024 (US). BROWNE, Margaret, E.; 26 Highfield Road, Bloomfield, NJ 07003 (US). ASBEROM, Theodoros; 525 Eagle Rock Avenue, West Orange, NJ 07052 (US). BOYLE, Craig, D.; 180 Northfield Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). JOSIEN, Hubert, B.; 5441 Washington Boulevard, Jersey City, NJ 07310 (US). (74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US). (81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, 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>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: MUSCARINIC ANTAGONISTS  (57) Abstract Di-N-substituted piperazine or 1,4 di-substituted piperidine compounds in accordance with formula I (including all isomers, salts, esters, and solvates) wherein R, R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ²¹ , R ²⁷ , R ²⁸ , X, Y and Z as defined herein are muscarinic antagonists useful for treating cognitive disorders such as Alzheimer's disease. Pharmaceutical compositions and methods of preparation are also disclosed. Also disclosed are synergistic combinations of compounds of the above formula with acetylcholinesterase inhibitors.		

-90-

trituated with Et₂O to give a white solid (59 mg). Using the procedure of Example 1, (60) was converted to **134**. HRMS (FAB) calc'd for C₃₂H₃₈N₃O₆S (MH⁺): 592.2481; found: 592.2467; m.p. 187-197°C.

Example 33

Step 1: To a cooled (-78°C) mixture of 4-amino benzyl alcohol (0.50 g), diisopropyl ethyl amine (1.41 ml) and CH₂Cl₂ (40 ml) was added TMSCl (0.52 ml). The resulting slurry was stirred at -78°C for 15 min and at 0°C for 1 h. The resulting solution was cooled to -78°C, p-methoxyphenyl sulfonyl chloride (0.84 g) was added, the cooling bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 15 h. The reaction solution was diluted with CH₂Cl₂ and water was added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a yellow oil, which was taken up in CH₃OH (20 ml) and K₂CO₃ (1.5 g) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h., filtered through a plug of Celite, concentrated, taken up in EtOAc and washed with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a yellow oil (0.78 g), which was used without further purification in the next step.



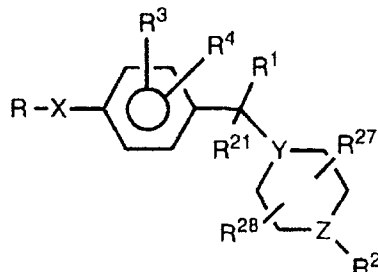
No.	R	W	R ¹	R ²⁷	R ³⁰	Physical Data
343			H	H	-CH ₃	MS (electrospray): 524.1 (M+), 373
344					-CH ₃	MH ⁺ = 579
345					-CH ₃	MH ⁺ = 593
346					-CH ₃	MH ⁺ = 641
347					-CH ₃	MH ⁺ = 655
348					-CH ₃	MH ⁺ = 669
349					-CH ₃	FAB (MH ⁺) = 618
350					-CH ₃	FAB (MH ⁺) = 610
351					-CH ₃	FAB (MH ⁺) = 620
352					-CH ₃	FAB (MH ⁺) = 578
353						FAB (MH ⁺) = 592
354						FAB (MH ⁺) = 590

382			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 716
383			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	m.p. = 230-231°C (dec)
384			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	m.p. = 244-245°C (dec)
385			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 608
386			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 580
387			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 650
388			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 610
389			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 633
390			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 599
391			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	FAB(MH+) = 599
392			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	m.p. = 230-231°C (dec)
393			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	m.p. = 225-226°C (dec)
394			CH_3	CH_3	$-\text{CH}_3$	m.p. = 208-209°C (dec)

-148-

What is Claimed:

1. A compound having the structural formula

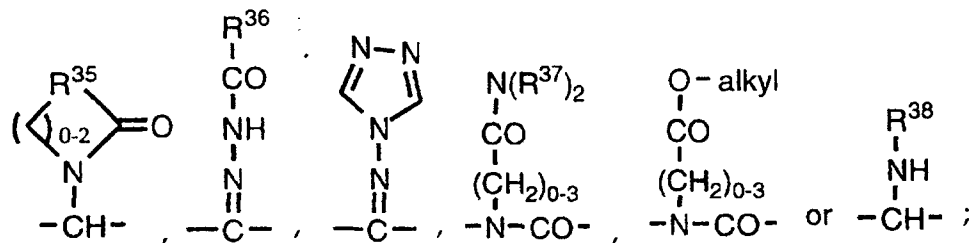
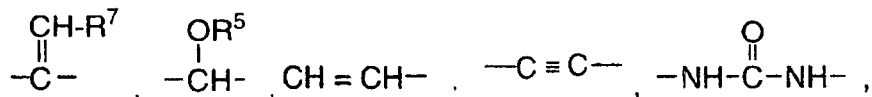
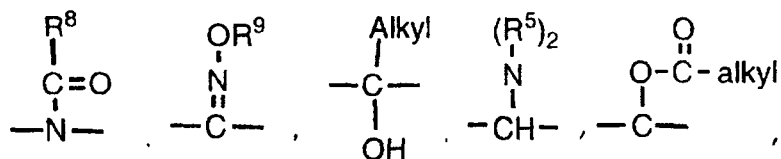


- 5 including all isomers and pharmaceutically acceptable salts, esters, and solvates thereof,

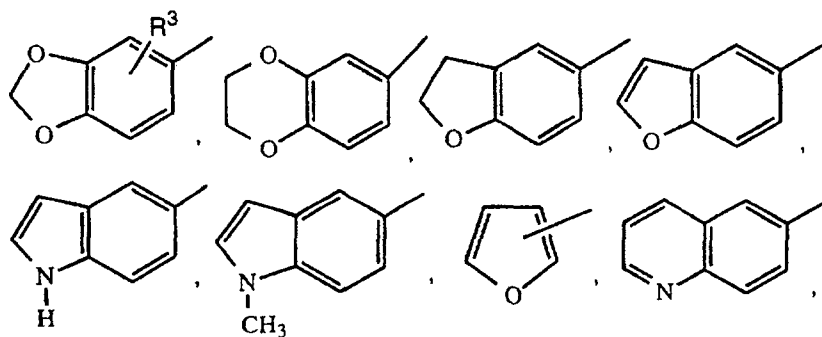
wherein one of Y and Z is N and the other is N, CH, or C-alkyl;

X is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶-, -CO-, -CH₂-, -CS-, -C(OR⁵)₂-,
-C(SR⁵)₂-, -CONR²⁰-, -C(alkyl)₂-, -C(H)(alkyl)-, -NR²⁰-SO₂-,

- 10 -SO₂-NR²⁰-, -NR²⁰CO-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-,

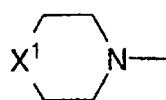
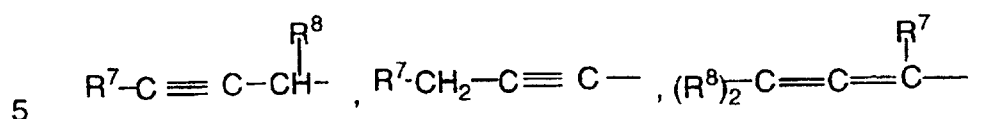
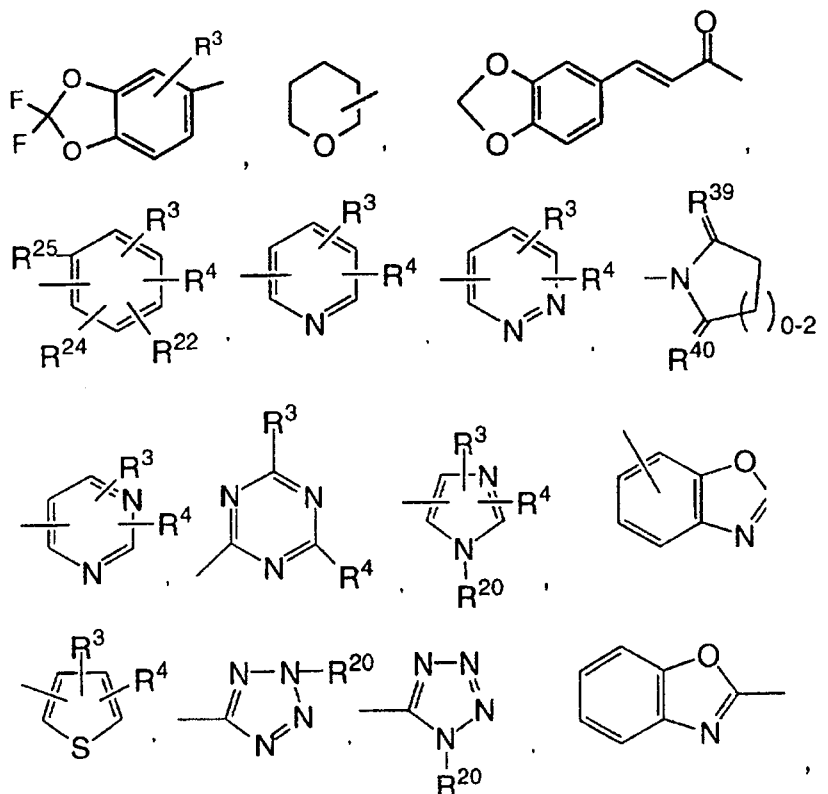


R is

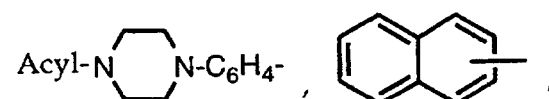
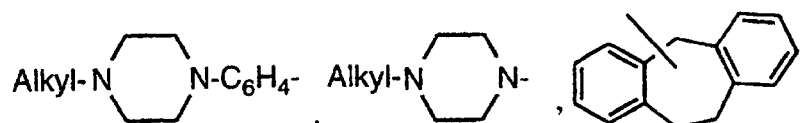
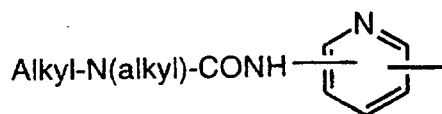
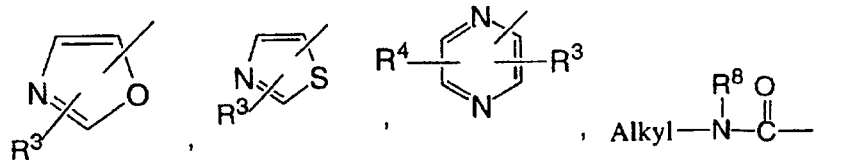


15

-149-



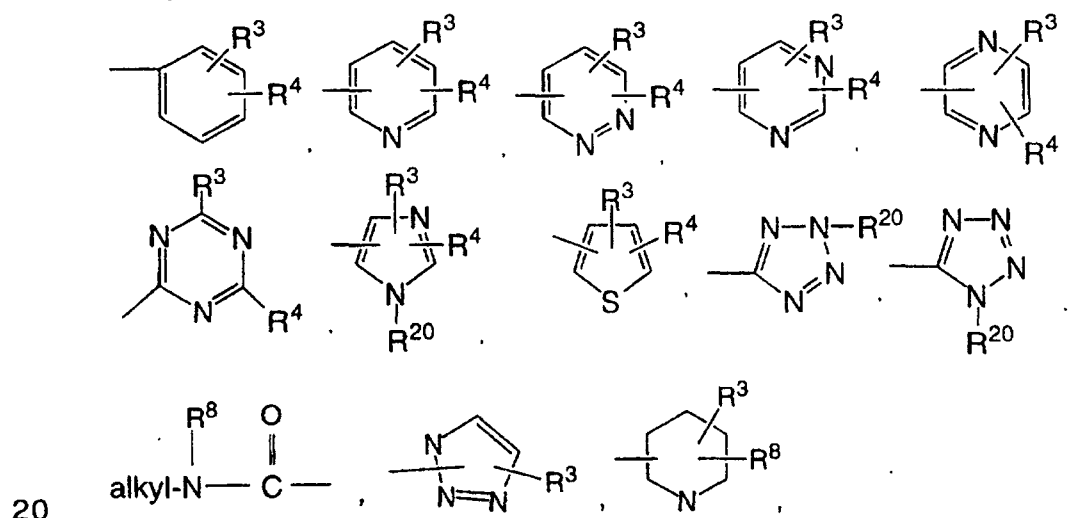
(wherein X¹ is -CH₂-, -O-, or -NR⁷-),



-150-

hydrogen, acyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or two groups selected from the group consisting of alkyl and carbonyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, arylalkenyl, benzyl, benzyl substituted with up to three independently selected R³ groups, cycloalkylalkyl, polyhaloacyl, benzyloxyalkyl, hydroxyC₂-C₂₀alkyl, alkenylcarbonyl, alkylarylsulfonyl, alkoxycarbonylaminoacyl, alkylsulfonyl, or arylsulfonyl, additionally, when X is -CH₂-, R may also be -OH; in further addition, when X is not N, R may also be hydroxymethyl, in further addition, R and X may combine to form the group Prot-(NOAA)_r-NH- wherein r is an integer of 1 to 4, Prot is a nitrogen protecting group and when r is 1, NOAA is a naturally occurring amino acid or an enantiomer thereof, or when r is 2 to 4, each NOAA is a peptide of an independently selected naturally occurring amino acid or an enantiomer thereof;

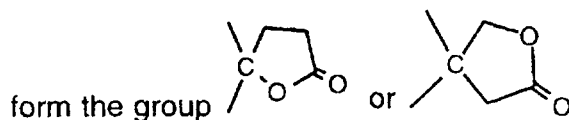
R¹ and R² are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, alkynyl, cyano, aminoalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, hydroxyamidino, alkoxycarbonylalkyl, phenyl alkyl, alkylcarbonoxyalkyl,



H, —OH, (provided R¹ and R²¹ are both not —OH and Y is not N), formyl, —CO alkyl, —COacyl, —COaryl, and hydroxyalkyl; additionally R¹ and R²¹ together may form the group =CH₂, =N-OR⁵, =N-CN, =N-N(R⁵)₂,
alkyl
=CH-alkyl, alkylene, =C-alkyl or =C(halo)₂; in further addition, R¹

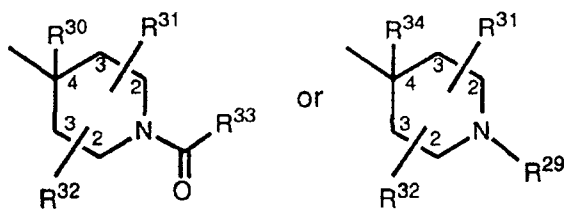
-151-

and R²¹ together with the carbon atom to which they are attached may



or R¹ and R²¹ together with the carbon atom to which they are attached may form a saturated heterocyclic ring containing 3 to 7 carbon atoms, one or more of which may be optionally substituted by alkyl, and one or two groups independently selected from S, O, and N-R²⁰;

R² is



- R³, R⁴, R²², R²⁴, and R²⁵ are independently selected from the group consisting of alkyl, H, halo, alkoxy, benzyloxy, benzyloxy substituted by nitro or aminoalkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, nitro, cyano, sulfonyl, hydroxy, amino, alkylamino, formyl, alkylthio, polyhaloalkoxy, acyloxy, trialkylsilyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, acyl, alkoxycarbonyl alkylsulfinyl; -OCONH₂, -OCONH-alkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, -COOH, -CON(R²⁰)₂, -OCON(alkyl)₂, -NHCOO-alkyl, -NHCO-alkyl, phenyl, hydroxyalkyl, or morpholino;

- each R⁵ and R⁶ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, provided that when X is C(OR⁵)₂ or C(SR⁵)₂, both R⁵ groups cannot be H, and in addition, when X is C(OR⁵)₂ or C(SR⁵)₂, the two R⁵ groups in X may be joined to form —(CR²⁰)_p— wherein p is an integer of 2 to 4;

R⁷ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, aryl and aryl substituted with R³ and R⁴ as defined herein;

- each R⁸ is independently selected from the group consisting of H, hydroxyalkyl or alkyl, or two R⁸ groups may be joined to form an alkylene group;

R⁹ is H, alkyl, aralkyl, or acyl;

R²⁰ is H, aryl or alkyl;

298

-152-

R²⁷ and R²⁸ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, hydroxyalkyl, arylalkyl, aminoalkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, imidazolyalkyl, and indolyalkyl; or R²⁷ and R²⁸ may combine to form an alkylene group;

5 R²⁹ is H, alkyl, -CO-alkyl, -CO-cycloalkyl, alkoxy carbonyl, amino carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl or -SO₂-NH-R²⁰;

R³⁰ is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, -COOR²⁰, -CON(R²⁰)₂ or cyano;

10 R³¹ and R³² are the same as R³⁰ and in addition, two R³⁰, R³¹ and R³² groups may form the group -(CH₂)_r- (wherein r is 1 to 6), in further addition, R³¹ and R³² can also be hydroxy, -N(R²⁰)₂, -O-acyl, -N(R²⁰)acyl, -OCOOR²⁰, or -OCON(R²⁰)₂;

15 R³³ is aryl or heteroaryl, with the proviso that when R³³ is heteroaryl, the CO-R³³ bond is to a carbon atom in the R³³ group;

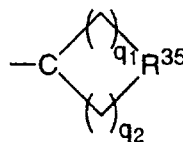
R³⁴ is alkyl, cycloalkyl or aryl and in addition R³⁴ may also be H when R¹ and R²¹ together with the carbon atom to which they are attached form a saturated heterocyclic ring containing 3 to 7 carbon atoms and two groups independently selected from S, O, and N-R²⁰;

20 R³⁵ is -CH₂-, -NR²⁰- or -O-;

R³⁶ is -NH₂, alkyl or alkoxy;

R³⁷ is independently selected from the group consisting of H and alkyl;

R³⁸ is -CO-(CH₂)₀₋₅-OR⁵, -SO₂-(alkyl), or



25 wherein q₁ and q₂ are independently 1-5, provided that the sum of q₁ and q₂ is 2-5; and

R³⁹ and R⁴⁰ are independently selected from the group consisting of =O and (H,H).

30

2. A compound of claim 1 wherein Y and Z are N

3. A compound of claim 1 wherein Y is CH and Z is N

PCT

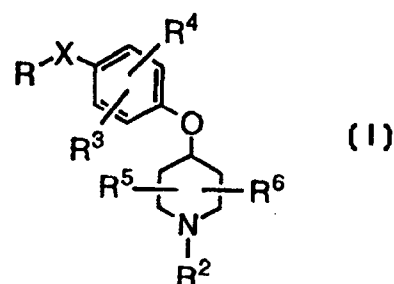
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 211/46, 405/12, 405/14, 211/58, A61K 31/445	A1	(11) International Publication Number: WO 98/06697 (43) International Publication Date: 19 February 1998 (19.02.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/13894 (22) International Filing Date: 13 August 1997 (13.08.97) (30) Priority Data: 08/700,722 15 August 1996 (15.08.96) US (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). (72) Inventors: WANG, Yuguang; 38 Princess Drive, North Brunswick, NJ 08902 (US). CHANG, Wei, K.; 63 West Cedar Street, Livingston, NJ 07039 (US). DUGAR, Sundee; 749 Wingate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). CHACKALAMANNIL, Samuel; 79 Stratford Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). (74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, 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> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>

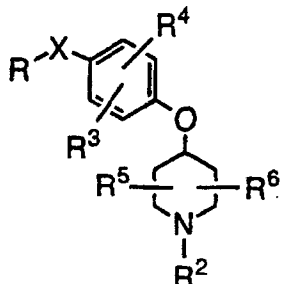
(54) Title: ETHER MUSCARINIC ANTAGONISTS**(57) Abstract**

1,4 Di-substituted piperidine muscarinic antagonists of formula (I) or an isomer, pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof, wherein X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(C₁-C₆ alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -O-C(O)NR¹⁷-, -NR¹⁷C(O)-O-, -SO₂NR¹⁷- or -NR¹⁷SO₂-; R is cycloalkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridyl; R² is H, alkyl, optionally substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, t-butoxycarbonyl or optionally substituted piperidinyl; and the remaining variables are as defined in the specification, are disclosed. Compounds of formula (I) are useful for treating cognitive disorders such as Alzheimer's disease. Also disclosed are pharmaceutical compositions, methods of preparation and combinations of compounds of formula (I) with ACh'ase inhibitors.



What is Claimed:

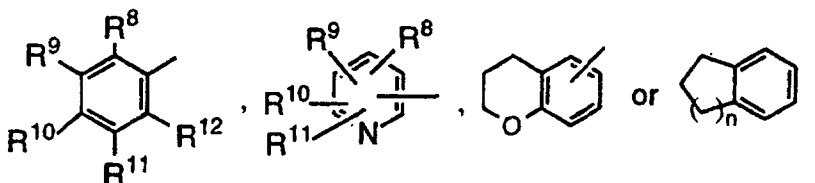
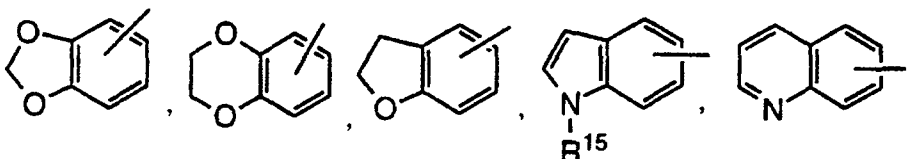
1. A compound having the structural formula



or an isomer, pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof,
wherein

X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(C₁-C₆ alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -O-C(O)NR¹⁷-, -NR¹⁷C(O)-O-, -SO₂NR¹⁷- or -NR¹⁷SO₂-;

R is C₃-C₆ cycloalkyl,



n is 1, 2 or 3;

R² is H, C₂-C₇ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ cycloalkyl substituted by 1 to 4 groups independently selected from R¹⁸, C₃-C₆ cycloalkenyl, t-

- 15 butoxycarbonyl or

R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of H, halo, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy and -OH;

- 20 R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -OH, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, R¹³CONH-, (R¹³)₂NCO-, R¹³OCONH-, R¹³NHCONH- and NH₂CONR¹³-;

R⁷ is independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl; or the two R⁷ groups may be joined to form -(C(R¹⁴)₂)_p- wherein p is an integer from 2 to 4;

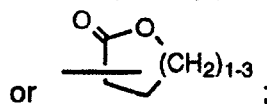
R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹² are independently selected from the group consisting of H, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, benzyloxy, benzyloxy substituted by -NO₂ or -N(R¹⁴), halo C₁-C₆ alkyl, polyhalo C₁-C₆ alkyl, -NO₂, -CN, -SO₂, -OH, -NH₂, -N(R¹⁴)₂, -CHO, polyhalo C₁-C₆ alkoxy, acyloxy, (C₁-C₄ alkyl)₃Si-, (C₁-C₆ alkyl)SO₀₋₂, arylsulfonyl, heteroaryl-sulfonyl, acyl, (C₁-C₆ alkoxy)CO-, -OCON(R¹⁴)₂, -NHCOO-(C₁-C₆)alkyl, -NHCO-(C₁-C₆ alkyl), phenyl, hydroxy(C₁-C₆ alkyl) or morpholino;

R¹³ is independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)COOR¹⁵, aryl, heteroaryl, -(C₁-C₆ alkyl)aryl, -(C₁-C₆ alkyl)heteroaryl and adamantyl;

R¹⁴ is independently selected from the group consisting of H and C₁-C₆ alkyl;

R¹⁵ is independently selected from the group consisting of H, C₁-C₂₀ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl substituted by 1 to 3 groups independently selected from R³ and heteroaryl substituted by 1 to 3 groups independently selected from R³;

R¹⁶ is H, C₁-C₆ alkyl, -COR²⁰, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, -CON(R¹⁴)₂, -CONH(R³-aryl), -SO₁₋₂-R¹⁵, -SO₁₋₂-(CH₂)_m-R²¹, -SON(R¹⁴)₂, -COSR¹⁴



R¹⁷ is H, C₁-C₆ alkyl, aryl or heteroaryl;

R¹⁸ is independently selected from the group consisting of halo, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, -OH, =O, -CON(R¹⁴)₂ and -N(R¹⁴)COR¹⁵;

R¹⁹ is H, -OH, C₁-C₂₀ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl substituted by 1 to 3 groups independently selected from R³ or heteroaryl substituted by 1 to 3 groups independently selected from R³;

R²⁰ is H, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₆ alkoxy(C₁-C₆)alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl)-, aryloxy, aryloxy(C₁-C₆ alkyl)-, tetrahydrofuranyl or heteroaryl, wherein the aryl or heteroaryl group is substituted by 1 to 3 groups independently selected from R³;

m is 0 to 3; and

R²¹ is C₇-C₁₀ bridged cycloalkyl or C₇-C₁₀ bridged cycloalkyl wherein the cycloalkyl portion is substituted by 1 or 2 substituents selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl or =O.

2. A compound of claim 1 wherein X is -S-, -SO-, -SO₂- or -CH₂-.

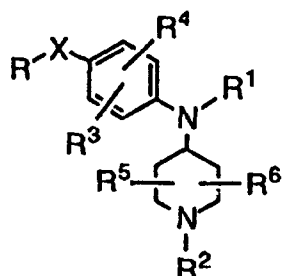
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

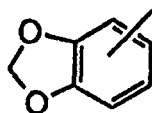
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 211/58, 405/12, 405/14, A61K 31/445	A1	(11) International Publication Number: WO 98/01425 (43) International Publication Date: 15 January 1998 (15.01.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/11176 (22) International Filing Date: 8 July 1997 (08.07.97) (30) Priority Data: 08/678,618 10 July 1996 (10.07.96) US (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). (72) Inventors: ASBEROM, Theodor; 525 Eagle Rock Avenue, West Orange, NJ 07052 (US). LOWE, Derek, B.; 237 North 9th Street, Kenilworth, NJ 07033 (US). GREEN, Michael, J.; 1146 Rancho Encinitas Drive, Encinitas, CA 92024 (US). (74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, 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>

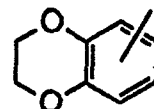
(54) Title: 1,4-DI-SUBSTITUTED PIPERIDINES AS MUSCARINIC ANTAGONISTS



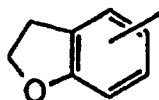
(1)



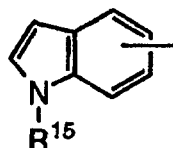
(a)



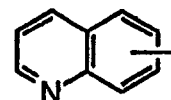
(b)



(c)



(d)



(e)

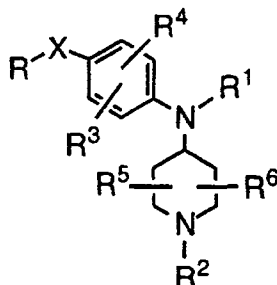
(57) Abstract

1,4-Di-substituted piperidine muscarinic antagonists of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or solvate thereof, wherein X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(C₁-C₆ alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -SO₂NR¹⁷-, or -NR¹⁷SO₂-; R is C₃-C₆ cycloalkyl, (a), (b), (c), (d), (e), optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridyl; R¹ is H, -CN, -CF₃, alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkenyl, -COR¹⁵-, -COO(alkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl or alkylheteroaryl), alkylaryl, alkylheteroaryl or -CON(R¹³)₂; R² is cycloalkyl, cycloalkenyl, t-butoxycarbonyl or optionally substituted 4-piperidinyl; R³ and R⁴ are H, halo, -CF₃, alkyl, alkoxy or -OH; R⁵ and R⁶ are H, alkyl, -CF₃, alkoxy, -OH, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, R¹³CONH-, R¹⁴OCONH-, R¹³NHCONH- or NH₂CONR¹³-; R⁷ is H or alkyl, or the two R⁷ groups may form -(CH₂)₂₋₄; R¹³ is H, alkyl, cycloalkyl, -(alkyl)COOR¹⁵, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl and adamantyl; R¹⁴ is H or alkyl; R¹⁵ is H, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₆ cycloalkyl, aryl or heteroaryl; and R¹⁷ is H, C₁-C₆ alkyl, aryl or heteroaryl; useful for treating cognitive disorders such as Alzheimer's disease are disclosed, as well as pharmaceutical compositions and methods of preparation. Also disclosed are combinations of compounds of formula (I) capable of enhancing ACh release with ACh'ase inhibitors.

-34-

What is Claimed:

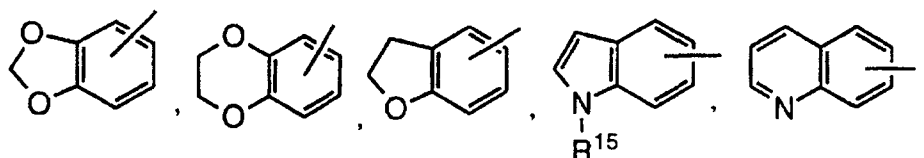
1. A compound having the structural formula



or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or solvate thereof, wherein

- 5 X is a bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(OR⁷)₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(C₁-C₆ alkyl)₂-, -CONR¹⁷-, -NR¹⁷CO-, -SO₂NR¹⁷- or -NR¹⁷SO₂-;

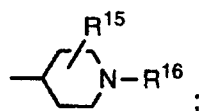
R is C₃-C₆ cycloalkyl,



- 10 or ;

R¹ is H, -CN, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkenyl, C₃-C₆ alkenyl, -COR¹⁵, -COO(C₁-C₆ alkyl), -COO(aryl), -COO(heteroaryl), -COO((C₁-C₆ alkyl)aryl), -COO((C₁-C₆ alkyl)heteroaryl), -(C₁-C₆ alkyl)aryl, -(C₁-C₆ alkyl)heteroaryl or -CON(R¹³)₂;

- 15 R² is C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkenyl, t-butoxycarbonyl or



R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of H, halo, -CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy and -OH;

- 20 R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -OH, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, R¹³CONH-, R¹⁴OCONH-, R¹³NHCONH- and NH₂CONR¹³-;

-35-

R⁷ is independently selected from the group consisting of H and alkyl, provided that both R⁷ groups are not H; or the two R⁷ groups may be joined to form $-(CH_2)_p-$ wherein p is an integer of 2 to 4;

- 5 R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹² are independently selected from the group consisting of H, halo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, benzyloxy, benzyloxy substituted by -NO₂ or -N(R¹⁴), halo C₁-C₆ alkyl, polyhalo C₁-C₆ alkyl, -NO₂, -CN, -SO₂, -OH, -NH₂, -N(R¹⁴)₂, -HCO, polyhalo C₁-C₆ alkoxy, acyloxy, (C₁-C₄ alkyl)₃Si-, (C₁-C₆ alkyl)SO₀₋₂, arylsulfonyl, heteroaryl-sulfonyl, acyl, (C₁-C₆ alkoxy)CO-, -OCON(R¹⁴)₂, -NHCOO-(C₁-C₆)alkyl, 10 -NHCO-(C₁-C₆ alkyl), phenyl, hydroxy(C₁-C₆ alkyl) or morpholino;

R¹³ is independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)COOR¹⁵, aryl, heteroaryl, -(C₁-C₆ alkyl)aryl, -(C₁-C₆ alkyl)heteroaryl and adamantyl;

- 15 R¹⁴ is independently selected from the group consisting of H and C₁-C₆ alkyl;

R¹⁵ is H, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₆ cycloalkyl, aryl or heteroaryl;

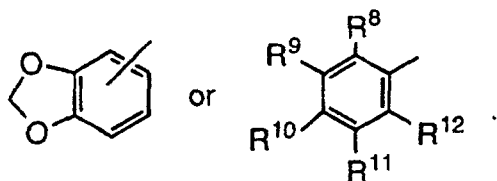
R¹⁶ is H, C₁-C₆ alkyl, -COR¹⁵, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, (R¹⁴)₂NCO- or -SO₁₋₂-R¹⁵; and

R¹⁷ is H, C₁-C₆ alkyl, aryl or heteroaryl.

20

2. A compound of claim 1 wherein X is -SO- or -SO₂-.

3. A compound of any of claims 1 or 2 wherein R is



25

4. A compound of any of claims 1, 2 or 3 wherein R³ and R⁴ are each hydrogen and R⁵ and R⁶ are independently hydrogen or methyl.

5. A compound of any of claims 1, 2, 3 or 4 wherein R¹ is cyano, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₆ alkenyl. 30

6. A compound of any of claims 1, 2, 3, 4 or 5 wherein R² is cyclohexyl

or , wherein R¹⁶ is -C(O)-R¹⁵.