

ESCOCBAR - UR
A B O G

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. BOX 74748, Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039577 00000003

Folios: 9

Fecha (AMD): 2002-12-27 14:01:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

24
206

2341/P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **00.039.577**
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, **SANDRA JOHANNA MUÑOZ TELLEZ**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, según documento de sustitución anexo al presente escrito, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 02-81,887 de diciembre 5 de 2002, por la suma de \$318.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Por otra parte, me permito corregir el nombre de los compuestos de los ejemplos 19, 20 y 21 de la memoria descriptiva, en donde el grupo 8-hidroxi de la fórmula III ha sido omitido del nombre de los compuestos finales. De la reacción final de estos ejemplos es aparente la remoción del grupo bencilo protector a través de un procedimiento análogo al ejemplo 1(b) y que los compuestos finales comprendan un grupo 8-hidroxi que esté de conformidad con la fórmula III. Por otra parte, la sal maleato del ejemplo 21 de la memoria descriptiva se nombró erróneamente como un clorhidrato en la reivindicación 15.

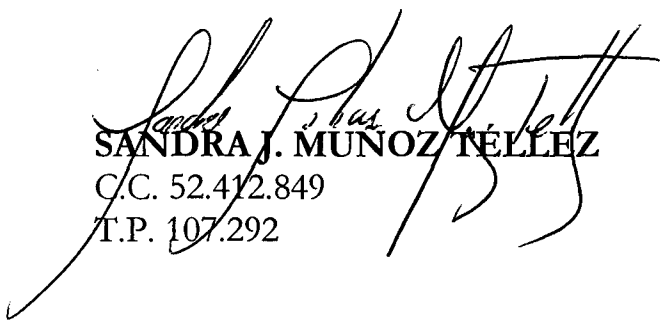
Para efecto de lo anterior, adjunto nuevamente las páginas 72, 73 y 74 de la memoria descriptiva, las cuales hacen referencia a los ejemplos 19, 20 y 21 de la

presente invención. Así mismo, adjunto la página 99 de la memoria descriptiva, la cual hace referencia al punto C de la reivindicación 15 de la presente solicitud de patente. Le informo a ese despacho que las modificaciones están resaltadas en negrilla y se encuentran subrayadas, adicionalmente es importante aclarar que las modificaciones realizadas no implican de ninguna forma una ampliación de la invención, y que dichas modificaciones se hacen con base en lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

212
207

Me permito acompañar el recibo No. 02-77,159 de noviembre 19 de 2002, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

Señor Superintendente,


SANDRA J. MUÑOZ TELLEZ

C.C. 52.412.849

T.P. 107.292

(3)
213
208

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA E COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Exp. 00.039.577

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SANDRA JOHANNA MUÑOZ TÉLLEZ**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 107.292, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

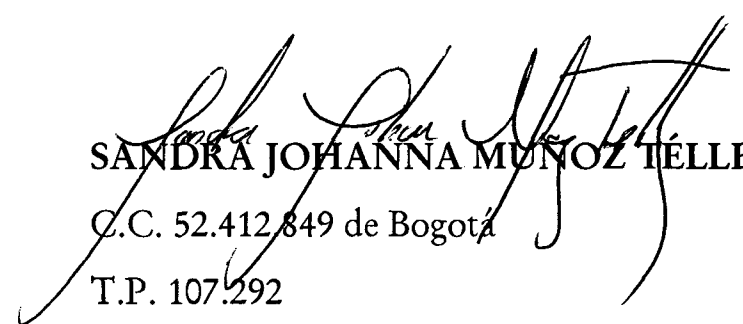

JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Cod. 5376

Acepto sustitución


SANDRA JOHANNA MUÑOZ TÉLLEZ

C.C. 52.412.849 de Bogotá

T.P. 107.292

ART. 84 C.P.T. mod. Decr. 2282 de 1963, art. 1 mod. 36)
Ante mi Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

JIMINA EXOBER UNIBE

Identificada con C.C. *39.779.452*

Expedida en *USAGUEN* profesión
tal de *68228* del Consejo

Superior de *Superintendencia I y R*

4
Manisuban



En Bogotá D.C. a *7* **NOV 2002**
AUTORIZO ESTA AGENCIA EN SU CARÁCTER NOTARIO





209

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039577 00000003

Folios: 9

Fecha (AMD): 2002-12-27 14:01:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

mercio

ENCIA

214

VIT : 000171007 0

DECRETO ORIGINAL DE DIA : 02 - 01,007
: DICIEMBRE 9 DE 2002

==== DONACION ====

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vº. PAGO
PERSONA UNIDA ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	000 00110-0	7031097	04/12/2002	10,000,000.00

==== CONCEPTO ====

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5000 01-01 SOLICITUDES	310,000.00
DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	310,000.00
TOTAL :	310,000.00

DECIENIENTOS DIEZ Y CERO MIL PESOS

FECHA DE FIRMA : _____

FECHA DE FIRMA : _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2341



210

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039577 00000003

Folios: 9A

Fecha (AMD): 2002-12-27 14:01:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

215

NIT : 800176089-2

RECIBO ORIGINAL DE CAJA : 02 - 77,159
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCODAR UNICO ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7036700	18/11/2002	3,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. DEVOLUTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	SECCION 01.03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS / LEMAS COMERCIALES	78,000.00
	TOTAL :	\$ 78,000.00

CON. CIENTO Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

216 211

ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de 5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina (0.28 gramos) y 8 benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (0.42 gramos) en butanol normal (0.7 mililitros), se coloca en un horno de microondas Prolabo durante 75 minutos a 100°C. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, DCM/etanol, 5:1), para dar el producto deseado. ES⁺ MS m/e 497 (MH⁺).

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-
8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona}

Una solución del producto del Ejemplo 18(a) (0.20 gramos) en metanol (20 mililitros) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10 por ciento a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. La trituration con dietiléter dio el producto deseado. ES⁺ MS m/e 407 (MH⁺).

Ejemplo 19

(a) (S)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, se prepara a partir del Intermediario 16 (152 miligramos) y el Intermediario 1 (100 miligramos), utilizando un procedimiento análogo al el Ejemplo 1(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, R_F = 0.25).

217

⑦
212

(b) El clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 19(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f = 0.05$).

Ejemplo 20

(a) La 8-benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril (203 miligramos) y el Intermediario 17 (110 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.30$).

15

(b) El clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 20(a) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f=0.05$).

20

Ejemplo 21

(a) (R)-8-benciloxi-5-{(S)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

25

Una solución de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril

~~218~~②
213

(5.00 gramos) y 2-amino-5,6-dietilindano (3.87 gramos) en butanol normal se calienta durante 4 horas a 110°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega tolueno (100 mililitros), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 25 mililitros), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 25 mililitros), se carga sobre una columna de cromatografía en gel de sílice, y se eluye con tolueno, seguido por una mezcla de toluen:etanol:acetato de etilo:amoníaco concentrado (45:10:45:2), para dar el compuesto del título.

10 (b) **Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato**

La (R)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (360 miligramos) se disuelve en metanol (10 mililitros), y el compuesto se desprotege mediante la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 por ciento, y poniendo la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 4 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se recupera en isopropanol, y se agrega una solución de ácido maleico en isopropanol. El compuesto del título se obtiene después de la recristalización a partir de etanol (cromatografía de capa delgada) (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.05$). ES + MS m/e 393 (MH^+).

219
214

en donde R^{13} es H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno H, y n es 1; ó

(C) que es un compuesto seleccionado a partir de 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida, 5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato, N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida, clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol, clorhidrato 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino-fenol, clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-

220-215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2005-06-02
375

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Sandra Johanna Muñoz Téllez
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N°

10003

REFERENCIA	Radicación	00 39577
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	018

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39577, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

Para el presente estudio técnico se analizaron:

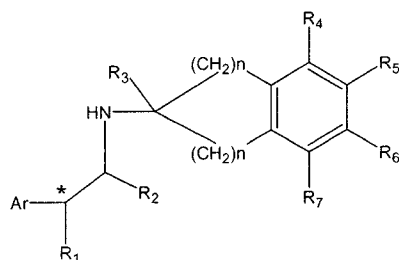
- El resumen del folio 104 y el capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentra en los folios 4 a 34.
- Los ejemplos ilustrativos de la invención de los folios 34 a 89.
- El pliego reivindicatorio conformado por 19 cláusulas y que se encuentran en los folios 90 a 103.
- El primer examen jurídico y técnico No. 1122 realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 112 y 113.
- La respuesta al requerimiento jurídico y técnico allegada a esta Dependencia mediante memorial de fecha 24/08/2000 y que corresponde al folio 115.
- La copia certificada del documento mediante el cual se reivindica prioridad de Gran Bretaña No. 9913083.3 de 04/06/1999, junto con la traducción correspondiente, que se encuentra en los folios 121 a 208.
- El segundo examen de forma del folio 209 por medio del cual se acepta la prioridad allegada a ésta dependencia en el memorial de fecha 25/07/2000.
- Las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo y reivindicatorio de la invención correspondiente a los folios 72, 73 y 74 de la memoria descriptiva y al folio 99 que pertenece al pliego reivindicatorio de la invención y que contiene el punto C de la cláusula 15. Las modificaciones en mención se encuentran en los folios 211 a 219 del presente documento.

2. OBJETO DE LA INVENCIÓN

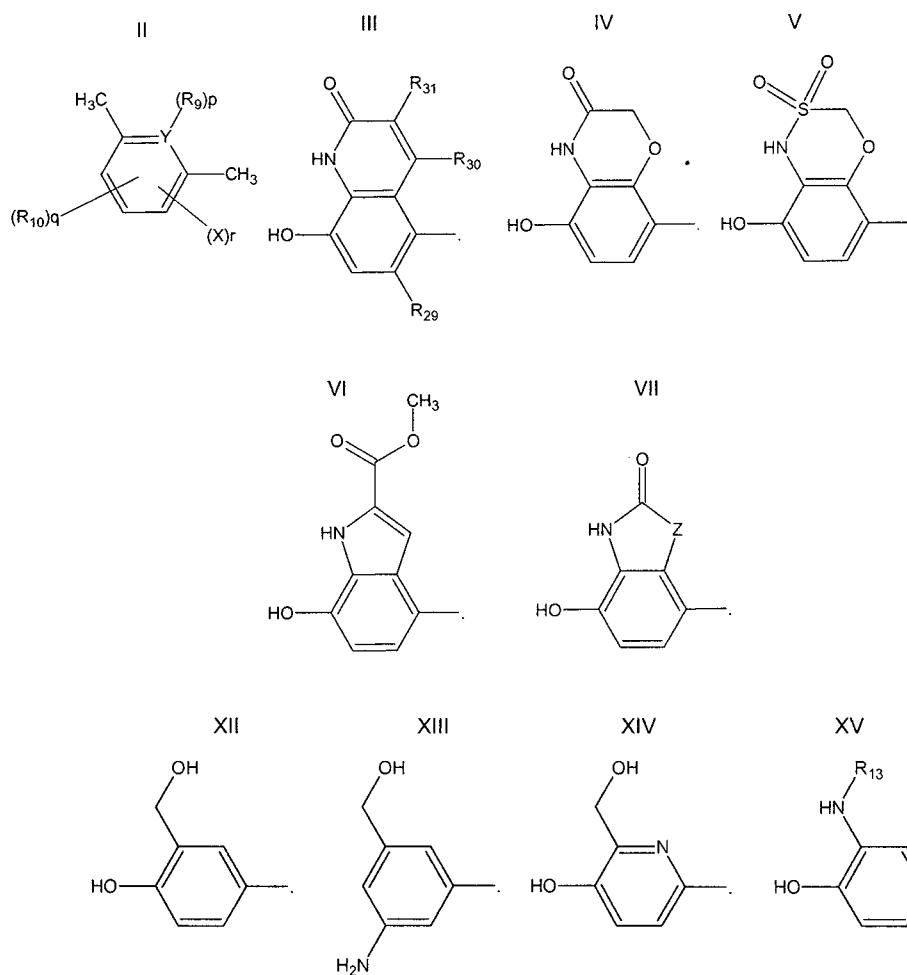
La invención hace mención a: "Compuestos N-(benzocicloalquilo) derivados de amino aralifáticos".

• Reivindicaciones 1 a 14:

Se reivindica el compuesto de fórmula I:



En forma libre o de sal en donde el sustituyente Ar se selecciona entre los grupos señalados a continuación:



• Reivindicación 15:

Se reivindican los compuestos:

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]8-hidroxi-1h-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Entre otros.

• **Reivindicación 16:**

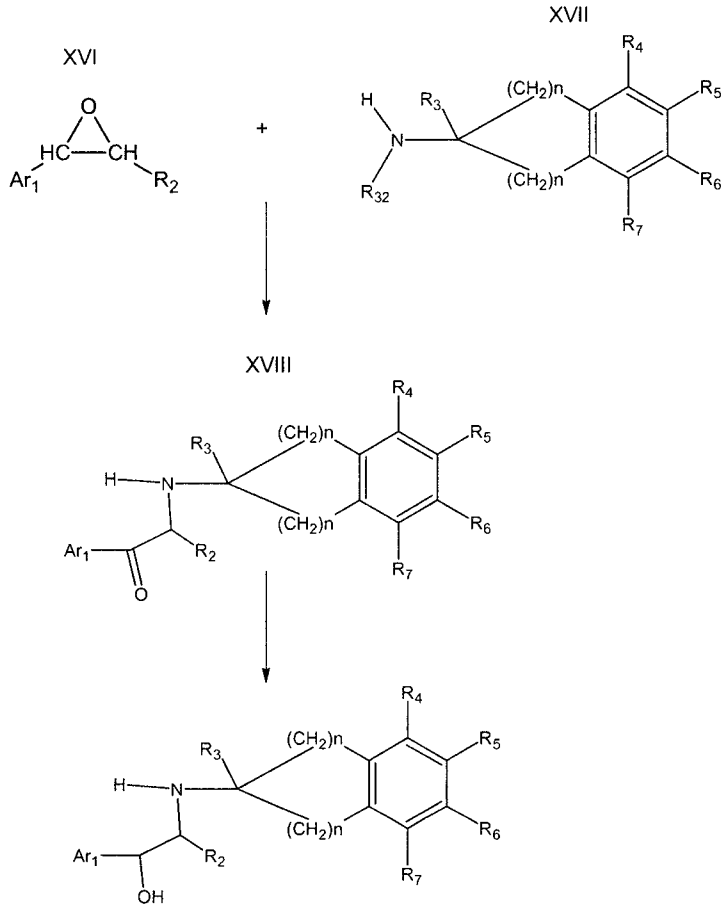
Se reivindican las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que responde a la fórmula estructural de las reivindicaciones anteriores, en conjunción con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• **Reivindicaciones 17 y 18:**

El uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones anteriores para preparar un medicamento para el tratamiento de una condición o enfermedad de las vías aéreas de carácter obstructiva o inflamatorio, que puede tratarse mediante la activación del adrenorreceptor Beta 2 .

• **Reivindicación 19:**

Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I.



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección **A 61 K³¹/₁₈₁ // ³¹/₄₇** de la **Clasificación internacional de patentes**

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El artículo 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”

El estudio concienzudo realizado por esta Dependencia, evidencia ciertos defectos formales de la solicitud que a continuación se señalan:

- La cláusula reivindicatoria 15 reitera materia comprendida en las cláusulas anteriores 1, 4 y 8, hecho que se evidencia cuando se describen las modalidades preferidas para los compuestos de fórmula I en los literales A y B. Cabe recordar al solicitante que las reivindicaciones además de definir la invención, delimitan el alcance de la protección, por ello es fundamental que sean claras y concisas a fin de que determinen sin ambigüedad o reiteración hasta dónde llega el alcance de la invención.
- En el caso de la cláusula 19 que reivindica el proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, se observa que en la presentación y descripción de los pasos designados con los literales a) y b) no se designa cuál es la fórmula del compuesto que se va a preparar, y teniendo en cuenta que se mencionan hasta dieciocho fórmulas, es necesario que se indique o se haga referencia a la fórmula estructural que se obtiene a través de la reacción química descrita. A manera de ejemplo se citan textualmente los casos en los cuales la presentación de la cláusula resulta ambigua y genera confusión:

"a) para la preparación de un compuesto en donde R1 es hidroxilo, cualquiera de:"
"b) para la preparación de un compuesto en donde R1 es hidrógeno, reducir un compuesto correspondiente de la fórmula I".

- En el literal c) de la cláusula reivindicatoria 19 debe indicarse a qué hace referencia la expresión "para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R1 es alcoxilo, cualquiera de:" ya que resulta ambiguo al momento de entender los pasos de reacción necesarios para obtener los compuestos de fórmula I.

En este sentido, esta Dependencia se referirá a la afectación ejercida por el estado de la técnica sobre la cláusula 19, una vez el solicitante proceda a realizar las modificaciones correspondientes, tendientes a subsanar los defectos formales señalados por esta Oficina.

2. REIVINDICACIONES DE USO:

El artículo 14 contempla: *"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 que las reivindicaciones referidas al uso son consideradas exclusiones a la patentabilidad y que las cláusulas 17 y 18 de la solicitud en estudio, hacen referencia al uso de moléculas que responden a la fórmula estructural I en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, esta Dependencia se permite recordar al solicitante que las cláusulas en mención no se tendrán en cuenta al momento de desarrollar el examen de patentabilidad de la solicitud.

3. 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 presentación de la solicitud 04/06/1999 y que se encuentran relacionados con la materia técnica:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9318007	"Novel carbostyryl derivative"	16/09/1993
D2	EP0882704	"3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives"	09/12/1998
D3	WO9909001	"Phenylethanolaminotetralin derivatives and bronchodilators"	25/02/1999
D4	EP0894787	"3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxylate derivatives"	03/02/1999

4. 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.

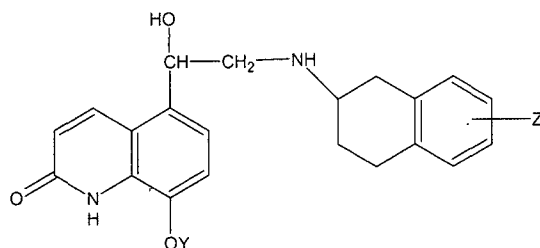
4.1 Evaluación de NOVEDAD:

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

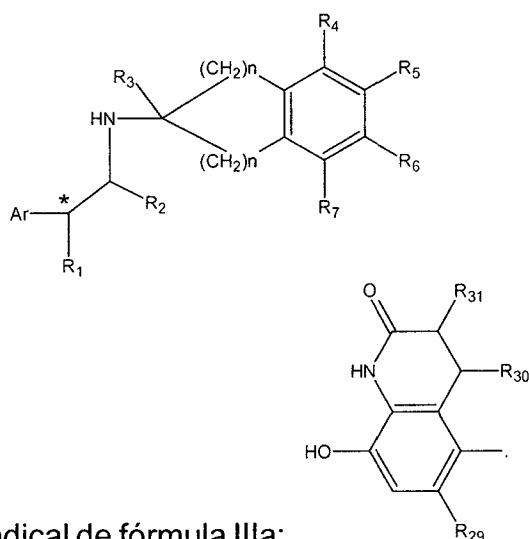
El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

Producto del estudio del estado del arte en relación con estructuras homólogas a la fórmula I reivindicada, esta Dependencia encontró el siguiente documento que afecta la novedad de la presente solicitud:

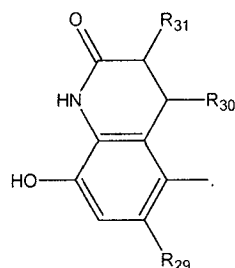
El documento **D1** revela compuestos derivados de Carbo-estirilo que presentan un núcleo estructural homólogo al reivindicado por la solicitud en estudio:



La estructura que presenta la publicación es análoga a la reivindicada en las cláusulas 1 y 4 en donde se especifica que para la fórmula reivindicada I, que a continuación se señala:



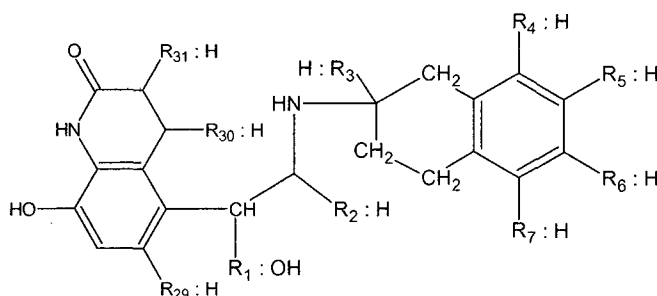
el grupo Ar puede ser un radical de fórmula IIIa:



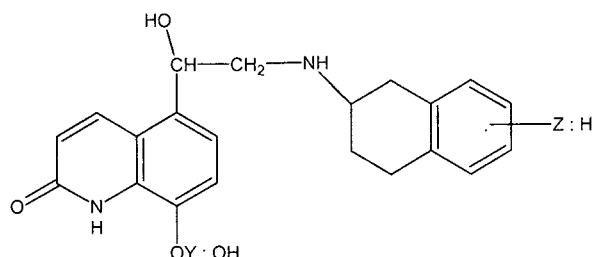
en donde, para la

- R_1 puede ser -OH como en el caso de la publicación **D1**.
- R_2 puede ser -H para formar el grupo -CH2- como en el caso de la publicación **D1**.
- R_3 puede ser -H como en el caso de la publicación **D1**.
- Los grupos -(CH₂)_n - pueden formar un anillo de 6 miembros y por tanto $n = 2$ como en el caso de la publicación **D1**, en donde el anillo saturado se encuentra fusionado con un anillo de 6 miembros aromático.
- R_4 , R_5 , R_6 y R_7 pueden ser cada uno y de forma independiente hidrógeno (-H) como en el caso de la publicación **D1**, en la cual **Z**, el único sustituyente que acompaña a los anillos no heterocíclicos fusionados, puede ser hidrógeno.

Realizando las sustituciones señaladas se obtiene una estructura homóloga a la reivindicada por la solicitud en estudio, como se observa a continuación:



que, en comparación con la estructura revelada por la publicación **D1**, resultan siendo idénticas:



De esta forma, cuando se considera la afectación que el documento WO96/18007³ ejerce sobre la novedad de la solicitud, resulta clara la no procedencia de la misma por incurrir en el no cumplimiento de uno de los requisitos mínimos para la concesión del derecho de exclusividad por patente de invención.

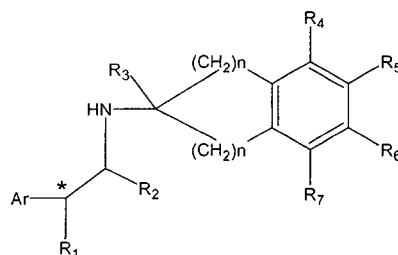
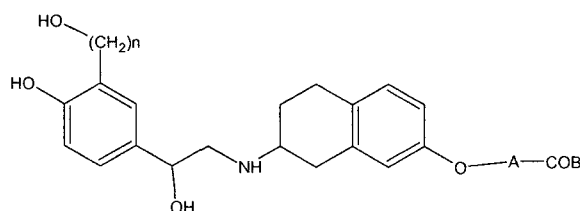
4.2 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

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

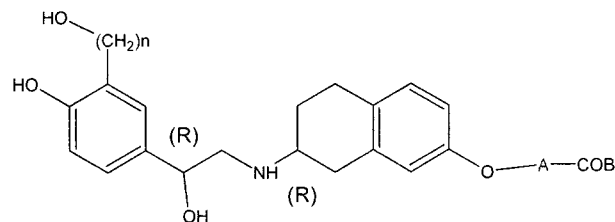
Para el presente estudio técnico se tuvieron en cuenta tres documentos con fecha de publicación anterior a la fecha de prioridad reivindicada por la solicitud en estudio, publicaciones que a continuación se describen por que ejercen afectación directa sobre la altura inventiva de la materia reivindicada:

A. La publicación **D2** revela derivados 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralincarboxamida de fórmula estructural análoga a la reivindicada en la solicitud en estudio.

En particular, la publicación señala compuestos agonistas de los adrenoreceptores Beta 2, como en el de la solicitud en estudio y por comparación estructural directa de los compuestos revelados por los documentos, es posible considerarlos bioisómeros ya que no solo actúan sobre el mismo receptor endógeno produciendo un efecto ó actividad biológica similar, sino que estructuralmente presentan el mismo núcleo de tetralina - anillos fusionados de seis miembros comúnmente denominado tetrahidronaftaleno - unido a una amina alifática - cuya cadena carbonada es de dos miembros con sustituciones - y a una estructura aromática saturada de 6 miembros, tal como lo especifican las cláusulas 1, 6 y 7 de la solicitud.



B. La publicación **D3** enseña derivados de fenil-etoxil-amino-tetralina que presentan un efecto broncodilatador potente, cuya estructura química se presenta a continuación y evidencia homología estructural con respecto a la estructura revelada por la anterioridad **D2**, considerada análoga de aquella que se reivindica en la solicitud en estudio.



C. La anterioridad **D4**, por su parte, revela derivados carboxílicos 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralina, estructuras por demás análogas a aquellas comprendidas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, pero que difieren en la inclusión de un grupo carboxílico en el anillo aromático y fusionado de Tetralina. No obstante lo anterior, las moléculas conservan la actividad adrenérgica Beta-2 selectiva, hecho que permite intuir a esta Dependencia que existe un marcado bioisosterismo entre ellas y por tanto las diferencias en cuanto a la actividad biológica se refiere son mínimas.

En consecuencia, no es posible afirmar con determinación que el objeto reivindicado es producto de una actividad verdaderamente inventiva, dada la afectación que documentos como **D2**, **D3** y **D4** ejercen sobre la solicitud y si se tiene en cuenta que el documento **D1** afecta de manera contundente la novedad de las cláusulas referidas al producto se hace aún más evidente la falta de nivel inventivo de la misma. De esta forma, los requisitos de patentabilidad que se encuentran afectados por las anterioridades en mención son:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9318007	1, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15	Novedad
		1 a 16	Nivel Inventivo
D2	EP0882704	1 a 16	Nivel Inventivo
D3	WO9909001	1 a 16	Nivel Inventivo
D4	EP0894787	1 a 16	Nivel Inventivo

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de
fecha 02 JUN. 2005

CONCEPTO TÉCNICO
Número 0757

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

WO 93/18007

(51) 国際特許分類 5

C07D 215/26 // A61K 31/47

A1

(11) 国際公開番号

(43) 国際公開日

1993年9月16日 (16.09.1993)

(21) 国際出願番号

PCT/JP93/00303

(22) 国際出願日

1993年3月12日 (12. 03. 93)

(30) 優先権データ

特願平4/54733

1992年3月13日 (13. 03. 92)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

東京田辺製薬株式会社

(TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) [JP/JP]

〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

土屋 亨 (TSUCHIYA, Susumu) [JP/JP]

森 尋昭 (MORI, Hiroaki) [JP/JP]

平塚幸蔵 (HIRATSUKA, Kouzou) [JP/JP]

武縄典子 (TAKENAWA, Noriko) [JP/JP]

尾坂和也 (OSAKA, Kazuya) [JP/JP]

〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号

東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 松山直行, 外 (MATSUYAMA, Naoyuki et al.)

〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号

東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),
DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),
GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許),
JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許),
PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.

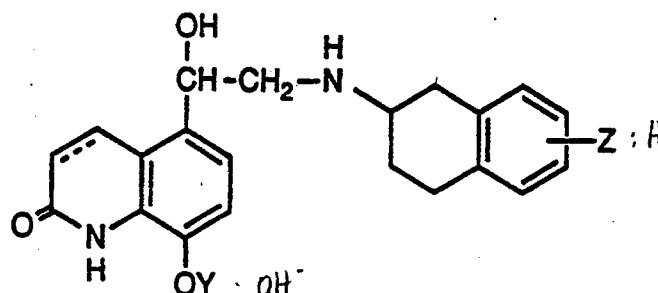
添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: NOVEL CARBOSTYRIL DERIVATIVE

(54) 発明の名称

新規カルボスチリル誘導体



[I]

(57) Abstract

A carbostyryl derivative represented by general formula (I), which selectively acts upon β_2 -adrenaline receptor, and a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein -OY represents hydroxy, lower alkoxy or protected hydroxy; Z represents

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 882 704 A1

230
D2 225

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

09.12.1998 Bulletin 1998/50

(21) Application number: 97902714.1

(22) Date of filing: 18.02.1997

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 235/06**, C07D 295/18,
A61K 31/165, A61K 31/445,
A61K 31/495, A61K 31/535(86) International application number:
PCT/JP97/00424(87) International publication number:
WO 97/30023 (21.08.1997 Gazette 1997/36)

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority: 19.02.1996 JP 68885/96

(71) Applicant:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Matsumoto-City Nagano-Pref. 399 (JP)

(72) Inventors:

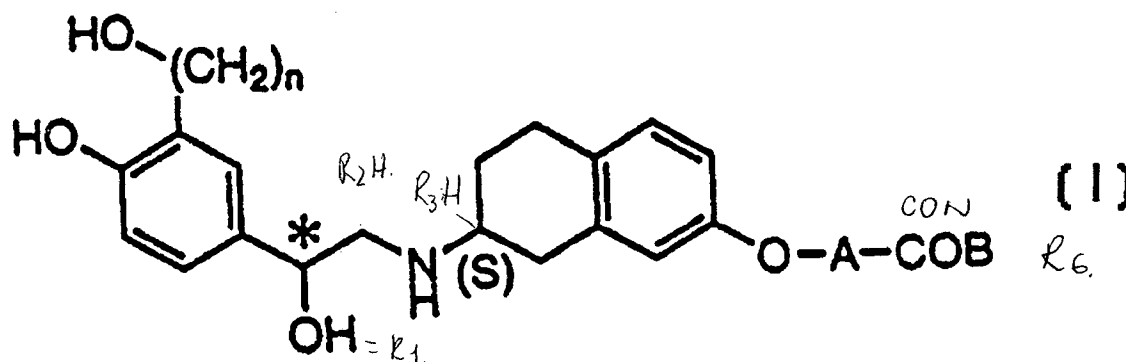
- KITAZAWA, Makio
Nagano 399 (JP)
- OKAZAKI, Kosuke-Sanbirezzi-Nishihotaka
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)
- TAMAI, Tetsuro-Shithihaimu-Kashiwabara 101
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)

• SAITO, Masaru-Kissei Daisanseiyu-ryo
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)• TANAKA, Nobuyuki
Nagano 399 (JP)• KOBAYASHI, Hiroaki
Nagano 399 (JP)• KIKUCHI, Ken-Kissei Dainiseiyu-ryo
Nagano 399 (JP)• MURANAKA, Hideyuki-Kissei Daisanseiyu-ryo
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)

(74) Representative:

Baverstock, Michael George Douglas et al
BOULT WADE TENNANT,
27 Funnival Street
London EC4A 1PQ (GB)(54) **3,4-DISUBSTITUTED PHENYLETHANOLAMINOTETRALINCARBOXAMIDE DERIVATIVES**

(57) 3,4-Disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives represented by general formula (1) and their pharmacologically acceptable salts having a selective β_2 -adrenergic receptor stimulating effect with a relieved burden on the heart such as a frequent pulse. In said formula, A represents lower alkylene; B represents amino, di(lower alkyl)amino or 3- to 7-membered alicyclic amino optionally containing oxygen in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with "*" means a carbon atom or the R- or S- configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with "(S)" means a carbon atom of the S-configuration. These compounds are useful as a preventive for threatened abortion/premature birth, a bronchodilator and a pain-relieving and lithagogue agent in ureterolithiasis.



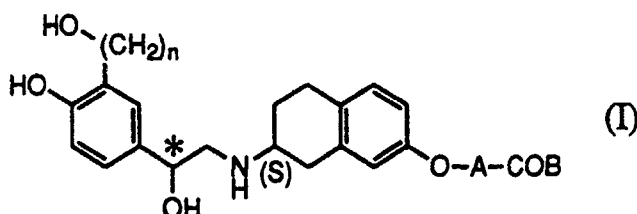
0 882 704 A1

Description

Technical Field

The present invention relates to novel 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivatives which are useful as medicaments.

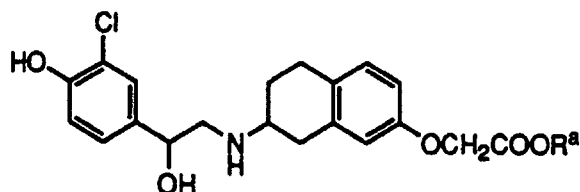
More particularly, the present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivatives represented by the general formula:



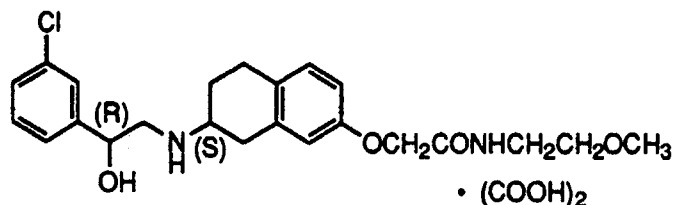
wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di(lower alkyl)amino group or a 3 to 7-membered alicyclic amino group which may contain an oxygen atom in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in *R* configuration, *S* configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and pharmaceutically acceptable salts thereof, which have a selective β_2 -adrenergic receptor stimulating effect with relieved burdens on the heart such as tachycardia.

Background Art

As substituted phenylethanaminotetralin derivatives, compounds having gut selective sympathomimetic and anti-pollakiuria activities have been disclosed, e.g., a compound represented by the general formula:



wherein R^a represents a hydrogen atom or an ethyl group a hydrochloride or oxalate thereof, or single optical isomers thereof; and a compound represented by the formula:

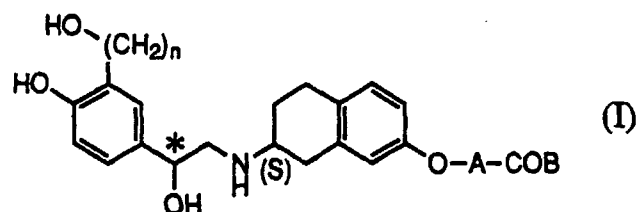


wherein the carbon atom marked with (R) represents a carbon atom in *R* configuration; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration (cf. published Japanese patent application (*kohyo*) No. Hei 6-506676 and published Japanese patent application (*kohyo*) No. Hei 6-506955).

However, these compounds are β_3 -adrenergic receptor stimulating agents having a remarkable β_3 -adrenergic receptor stimulating effect.

Disclosure of Invention

The present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivatives represented by the general formula:

227
232

wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di(lower alkyl) amino group or a 3 to 7-membered alicyclic amino group which may contain an oxygen atom in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in *R* configuration, *S* configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising the above 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention relates to an agent for the prevention of threatened abortion and premature labor, a bronchodilator and an agent for pain remission and stone removal in urolithiasis which comprises as an active ingredient the above 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention relates to a method for the prevention of threatened abortion and premature labor, the prevention and treatment of diseases associated with bronchiostenosis and airway obstruction, and pain remission and stone removal in urolithiasis which comprises administering the above 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

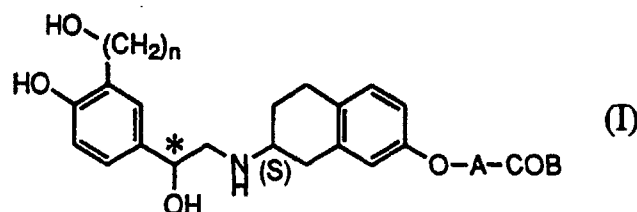
The present invention relates to a use of the above 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention of threatened abortion and premature labor, the prevention and treatment of diseases associated with bronchiostenosis and airway obstruction, and pain remission and stone removal in urolithiasis.

Furthermore, the present invention relates to a use of the above 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an agent for the prevention of threatened abortion and premature labor, a bronchodilator and an agent for pain remission and stone removal in urolithiasis.

Best Mode for Carrying Out the Invention

In order to find an excellent β_2 -adrenergic receptor stimulating agent, the inventors of the present invention made extensive studies and found that certain 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives represented by the above general formula (I) have a potent and selective β_2 -adrenergic receptor stimulating effect and are remarkably useful as β_2 -adrenergic receptor stimulating agents, thereby forming the basis of the present invention.

Accordingly, the present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives represented by the general formula:



wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di(lower alkyl) amino group or a 3 to 7-membered alicyclic amino group which may contain an oxygen atom in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in *R* configuration, *S* configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and pharmaceutically acceptable salts thereof, which have a β_2 -adrenergic receptor stimulating effect with higher selectivity in comparison with a β_1 -adrenergic receptor stimulating effect and with relieved burdens on the heart such as tachycardia.

In the compounds represented by the above general formula (I) of the present invention, the term "di(lower alkyl)amino group" means an amino group di-substituted with straight or branched alkyl groups having 1 to 6 carbon

228
233

2.1Hz), 7.09 (1H, d, J=2.1Hz), 9.25 (1H, br)
Specific rotation: $[\alpha]_D^{25} = -70.8^\circ$ (c=1.0, H₂O)

Using (-)-4-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl)ethyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yloxy]acetyl]morpholine (Compound 18) and sulfuric acid, the following salt was obtained in the same manner as that described in Example 7.

(-)-4-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl)ethyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yloxy]acetyl]morpholine 0.5 sulfate (Compound 26)

Melting point: 129-134 °C (decomposition) (recrystallization solvent: isopropanol-ethanol)

IR (KBr): 3394, 1648 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ ppm: 1.50-1.75 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.40-3.90 (19H, m), 4.60-4.85 (3H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=7.9Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.08 (1H, d, J=1.5Hz), 9.25 (1H, br)

Specific rotation: $[\alpha]_D^{25} = -58.3^\circ$ (c=0.60, MeOH)

Test Example 1

Action of drugs on the spontaneous contractions of isolated myometria

The uterus of a pregnant SD rat (pregnancy day 21) was isolated and longitudinal uterine muscle strips (about 15 mm in length and about 5 mm in width) free from the basal plate were prepared. The experiment was conducted according to the Magnus method. The preparations were mounted with a tension of 1 g in Locke-Ringer solution maintained at 37 °C and gassed with a mixture of 95 % of oxygen and 5 % of carbon dioxide. Spontaneous contractions of the myometrium were induced isometrically via a pressure transducer and recorded on a rectigram. The efficacy was evaluated by comparing the total degree of uterine contraction during 5 minutes before the addition of the drug with the total degree of uterine contraction during 5 minutes after the addition of the drug and calculating the 50 % inhibitory concentration as EC₅₀.

Test Example 2

Action of drugs on the atrial contractions of isolated atria

The atria of SD male rats (350 to 400 g in body weight) were isolated and the experiment was conducted according to the Magnus method. The preparations were mounted with a tension of 1 g in Krebs-Henseleit solution maintained at 37 °C and gassed with a mixture of 95 % of oxygen and 5 % of carbon dioxide. The atrial contraction was induced isometrically via a pressure transducer and recorded on a rectigram. After addition of the drug, its efficacy was evaluated by calculating EC₂₀ value which is the drug concentration which increases 20 beats per minute of heart rate.

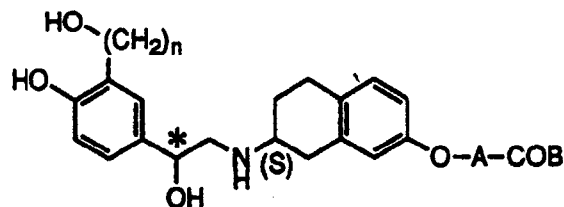
Test Example 3

Acute Toxicity

To 5 male ICR mice of 4 weeks age was administered intravenously 2-[(2S)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yloxy]-N,N-dimethylacetamide 0.5 sulfate in saline at a dose of 20 mg/kg. No death of animals was observed during 24 hours after the administration.

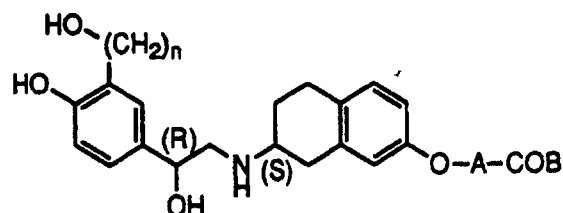
Claims

1. A 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivative represented by the general formula:



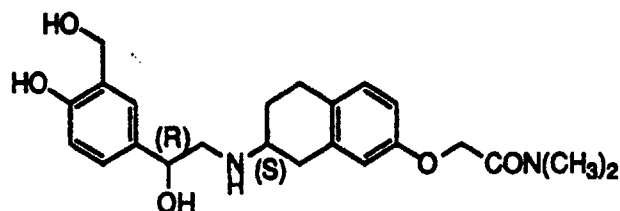
wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di(lower alkyl)amino group or a 3 to 7-membered alicyclic amino group which may contain an oxygen atom in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in *R* configuration, *S* configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivative as claimed in claim 1, represented by the general formula:



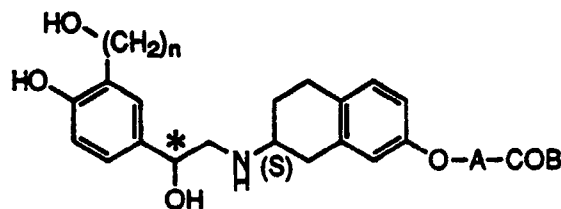
wherein A represents a lower alkylene group; B represents an amino group, a di(lower alkyl)amino group or a 3 to 7-membered alicyclic amino group which may contain an oxygen atom in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with (R) represents a carbon atom in *R* configuration; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivative as claimed in claim 2, represented by the formula:



wherein the carbon atom marked with (R) represents a carbon atom in *R* configuration; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in *S* configuration; and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A pharmaceutical composition which comprises a 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivative represented by the general formula:



PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

235



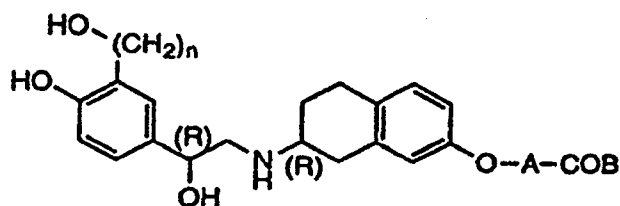
230

D₃

(51) 国際特許分類 C07C 235/20, C07D 295/185, A61K 31/165, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO99/09001 (43) 国際公開日 1999年2月25日 (25.02.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03545 (22) 国際出願日 1998年8月10日 (10.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/259233 1997年8月19日 (19.08.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 玉井哲郎 (TAMAI, Tetsuro) [JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9 Nagano, (JP) 田中信之 (TANAKA, Nobuyuki) [JP/JP] 〒390-0851 長野県松本市島内2067-41 , ディアスチェリーガーデン201 Nagano, (JP) 村仲秀幸 (MURANAKA, Hideyuki) [JP/JP] 〒399-8201 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1 ラスカサス安曇野305号 Nagano, (JP)	菊池 健 (KIKUCHI, Ken) [JP/JP] 〒399-0005 長野県松本市野溝木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP) 堤 直行 (TSUTSUMI, Naoyuki) [JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛1934-8 Nagano, (JP) 赤羽増夫 (AKAHANE, Masuo) [JP/JP] 〒390-0221 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: PHENYLETHANOLAMINOTETRALIN DERIVATIVES AND BRONCHODILATORS

(54) 発明の名称 フェニルエタノールアミノテトラリン誘導体および気管支拡張剤



(I)

(57) Abstract

Phenylethanolaminotetralin derivatives represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, which have potent and selective bronchodilating effects and are highly useful as bronchodilators, wherein A represents lower alkylene; B represents amino, di(lower alkyl)amino or 3- to 7-membered alicyclic amino optionally containing oxygen; n is an integer of 1 or 2; and the carbon atoms provided with (R) mean each one with the R-configuration.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 894 787 A1

D4

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

03.02.1999 Bulletin 1999/05

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 217/74**, C07C 229/50,
A61K 31/195, A61K 31/215(21) Application number: **97914541.4**

(86) International application number:

PCT/JP97/01008(22) Date of filing: **26.03.1997**

(87) International publication number:

WO 97/35835 (02.10.1997 Gazette 1997/42)

(84) Designated Contracting States:

**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**(30) Priority: **27.03.1996 JP 111077/96**

(71) Applicant:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Matsumoto-City Nagano-Pref. 399 (JP)**

(72) Inventors:

- **KITAZAWA, Makio**
Matsumoto-shi, Nagano 399 (JP)
- **OKAZAKI, Kosuke,**
Sanbirezzi-Nishihotaka
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)
- **TAMAI, Tetsuro,**
Shithihaimu-Kashiwabara 101
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)

• **SAITO, Masaru,**Kissei Daisanseiyu-ryo
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)• **TANAKA, Nobuyuki**

Matsumoto-shi, Nagano 399 (JP)

• **KOBAYASHI, Hiroaki**

Matsumoto-shi, Nagano 399 (JP)

• **KIKUCHI, Ken**

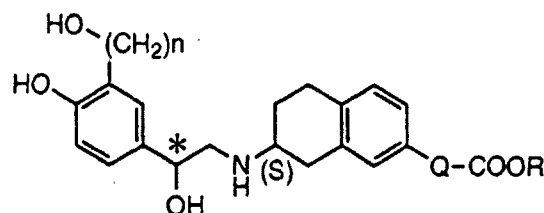
Matsumoto-shi, Nagano 399 (JP)

• **MURANAKA, Hideyuki,**Kissei Daisanseiyu-ryo
Minamiazumi-gun, Nagano 399-83 (JP)

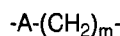
(74) Representative:

**Baverstock, Michael George Douglas et al
BOULT WADE TENNANT,
27 Furnival Street
London EC4A 1PQ (GB)**(54) **3,4-DISUBSTITUTED PHENYLETHANOLAMINOTETRALINCARBOXYLATE DERIVATIVES**

(57) The present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxylic acid derivatives represented by the general formula:



[wherein Q represents a vinylene group or a group represented by the general formula:



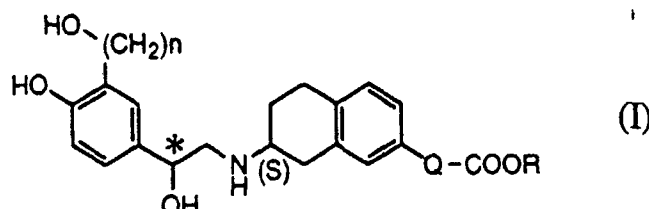
(wherein A represents an oxygen atom or a methylene group; and m is an integer of from 1 to 6); R represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in R configuration, S configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in S configuration] and pharmaceutically acceptable salts thereof, which have a selective β_2 -adrenergic receptor stimulating effect with relieved burdens on the heart such as tachycardia and are useful as an agent for the prevention of

232
237

gle optical isomers thereof which have antidepressant and intestine specific motility modulating activities and are useful as antidepressant and intestinal spasmolytic agents have been disclosed (cf. a published Japanese patent application (*kokai*) No. Hei 5-65254).

Disclosure of Invention

[0005] The present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivatives represented by the general formula:



[wherein Q represents a vinylene group or a group represented by the general formula:



(wherein A represents an oxygen atom or a methylene group; and m is an integer of from 1 to 6); R represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with * represents a carbon atom in R configuration, S configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with (S) represents a carbon atom in S configuration] and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0006] The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising the above 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0007] The present invention relates to an agent for the prevention of threatened abortion and premature labor, a bronchodilator and an agent for pain remission and promoting stone removal in urolithiasis which comprises as the active ingredient the above 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0008] The present invention relates to a method for the prevention of threatened abortion and premature labor, the prevention and treatment of diseases associated with bronchiostenosis and airway obstruction, and pain remission and promoting stone removal in urolithiasis which comprises administering the above 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0009] The present invention relates to a use of the above 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention of threatened abortion and premature labor, the prevention and treatment of diseases associated with bronchiostenosis and airway obstruction, and pain remission and promoting stone removal in urolithiasis.

[0010] Furthermore, the present invention relates to a use of the above 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an agent for the prevention of threatened abortion and premature labor, a bronchodilator and an agent for pain remission and promoting stone removal in urolithiasis.

Best Mode for Carrying Out the Invention

[0011] In order to find an excellent β_2 -adrenergic receptor stimulating agent, the inventors of the present invention made extensive studies and found that certain 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivatives represented by the above general formula (I) have a potent and selective β_2 -adrenergic receptor stimulating effect and are remarkably useful as β_2 -adrenergic receptor stimulating agents, thereby forming the basis of the present invention.

[0012] Accordingly, the present invention relates to 3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylic acid derivatives represented by the general formula: