

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

197

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00097100 00000000 Folios: 1
Fecha (AM): 2003-12-22 17:21:02
Trámite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 503 IMPULSO /
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.- Solicitud de patente de Invención para
"COMPUESTO Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DEL
DOLOR".- Clase A61.- Expediente número 00-097,100.-

1. Me refiero a mi memorial de 31 de Agosto de 2004.
2. Por medio del presente atentamente ruego a usted, se sirva pronunciarse en relación con la solicitud arriba nombrada, ya que desde el 30 de Abril de 2003, esto hace ya mas de dos (2) años, que fue publicado el extracto de la presente solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 527, y el examen de patentabilidad correspondiente fue solicitado en su debido momento mediante memorial de 30 de Septiembre de 2003, sin que haya sido adelantado ningún otro trámite.
3. Cabe anotar que esta demora en el trámite acarrea grave perjuicio para mi representado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NR/fegv

Grande 01

197
198

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°

6272

REFERENCIA	Radicación	00 97100
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 97100, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-16
- Ejemplos: folios 16-28
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folio 29
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 23.12.99, bajo el número 60/171906 y la 60/236783 de 29.09.00

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 6 de la presente solicitud, se refiere al compuesto 7-cloro-4-hidroxi-2-(2-cloro-4-metilfenil)-1,2,5,10-tetrahidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,10-diona o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/4745

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

498
199

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9511244	"Compuestos de piridazino quinolina"	27.04.95

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

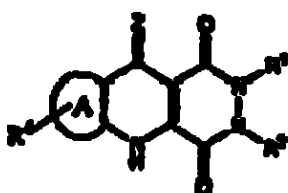
El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación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

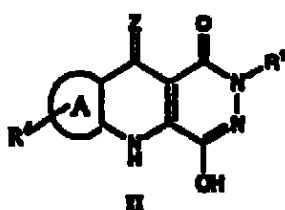
Evaluación de la NOVEDAD

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

El documento WO 9511244 revela compuestos de piridazino quinolinas de fórmula (I):



O de fórmula (II):



Cuyos sustituyentes se mencionan en la descripción, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.

Comparando elemento por elemento, el compuesto, sus sales y las composiciones de las reivindicaciones 1-6, de la presente solicitud son iguales a las del documento citado y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

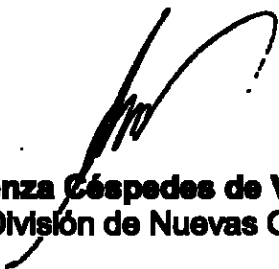
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Relvindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9511244	1-6	Novedad

194
200

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 Nº 10 de 2001

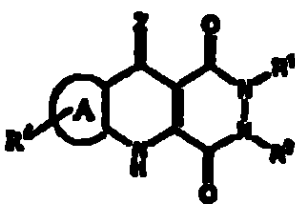

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 08 JUN. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 0882	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 471/04, A61K 31/50 // (C07D 471/04, 237:00, 221:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 95/11244 (43) International Publication Date: 27 April 1995 (27.04.95)
(21) International Application Number: PCT/GB94/02295 (22) International Filing Date: 20 October 1994 (20.10.94) (30) Priority Dates: 9321854.3 22 October 1993 (22.10.93) GB 9417171.7 25 August 1994 (25.08.94) GB (71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED (GB/GB); 15 Stenhope Gate, London W1Y 6LN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BARE, Thomas, Michael [US/US]; 1057 Windy Knoll Road, West Chester, PA 19382 (US). SPARKS, Richard, Bruce [US/US]; 1446 Tullylyn Avenue, Linwood, PA 19061 (US). EMPIFIELD, James, Roy [US/US]; 224 Rushes Drive, Bear, DE 19701 (US). DAVENPORT, Timothy, Wayne [US/US]; 19 Macanvish Court, New Castle, DE 19720 (US). MCKINNEY, Jeffrey, Alan [US/US]; 215 Whispering Pine Drive, West Chester, PA 19380 (US). (74) Agent: BILL, Kevin; Zenecca Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Merenside, Alkedy Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).	(31) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ). Published <i>With international search report. 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: PYRIDAZINO QUINOLINE COMPOUNDS (57) Abstract The present invention relates to compounds, pharmaceutical compositions and methods of using compounds of formula (I) in the treatment and/or prevention of certain diseases or conditions. In formula (I), A is chosen from ortho substituted aryl or heteroaryl species, X is chosen from -OH, -SH, NHR and R¹ or R² is chosen from -(CH₂)_L, wherein L may be selected from a variety of substituents including aryl, heteroaryl and heterocyclic groups. The compounds are useful in treating and/or preventing neurological disorders associated with excitatory amino acids.  (I)		

781
202

Found: C, 52.51; H, 2.87; N, 10.12

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 13.40 (s, 1H, exchangeable), 12.55 (s, 1H, exchangeable), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

Example 42

7-Chloro-2-(4-chloro-2-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino[4,5-b]quinoline-1,10-dione.

The saved filtrate from Example 41. was diluted with water (1.0 L) and the resulting suspension was stirred for 2 hours. The solids were collected and washed with water and then ether to give the title compound (0.54 g, 29%) as an off-white powder, mp 355-357 °C; MS(Cl) : 388 (M+H).

Analysis for C₁₈H₁₁Cl₂N₃O₃ . 0.20H₂O :

Calculated: C, 55.18; H, 2.93; N, 10.72

Found: C, 55.00; H, 2.62; N, 10.66

300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.84 (br s, 1H, exchangeable), 12.07 (br s, 1H, exchangeable), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

Example 42a

Alternatively, the title compound was prepared by the following procedure described generally in Scheme 6 and similar conditions to that described in Example 82 wherein to a stirred suspension of 2-pyrrolidinocarbamide-7-chloro-4-hydroxy quinoline 3-carboxylic acid in THF was added DCC. A THF solution of N-t-butoxy carbonyl-N'-4-chloro-2-methylphenyl hydrazine was immediately added to the above suspension. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Upon completion of the coupling (after monitoring by an appropriate chromatographic method - e.g. TLC or HPLC) the byproduct

TABLE 1 (cont'd.)

70	7-Chloro-2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]quinoline-1,10-dione	Example 42, using the filtrate obtained by filtration of the 3-aryl isomer via the procedure of Example 41.	83	360-364	388 (M+1)	12.89 (br s, 1H, each.) 12.09 (br s, 1H, each.) 8.16 (d, J = 8.88, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.47 - 7.43 (m, 3H) 2.37 (s, 3H)	C= 50.91 / 50.73 H= 3.25 / 3.13 N= 9.62 / 9.63 C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ 0.5 H ₂ O 0.4 CH ₃ SO ₃ H
71	7-Chloro-3-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-hydroxy-3,4,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]quinoline-4,10-dione	Example 41	6	decomp. 398	388 (M+1)	12.48 (br s, 1H, each.) 8.32 (d, J = 8.61, 1H) 8.25 (d, J = 1.77, 1H) 7.80 (d, J = 2.04, 1H) 7.65 - 7.59 (m, 2H) 7.49 (d, J = 8.34, 1H) 2.41 (s, 3 H)	C= 54.92 / 54.68 H= 3.04 / 3.01 N= 10.52 / 10.63 C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ 0.4 H ₂ O
72	7-Chloro-2-(2,3-dimethylphenyl)-4-hydroxy-1,2,5,10-tetrahydropyridazino-[4,5-b]quinoline-1,10-dione	Example 42, using the filtrate obtained by filtration of the 3-aryl isomer via the procedure of Example 41.	37 ¹	335-336	368 (M+1)	8.15 (d, J= 8.67, 1H) 8.09 (d, J=1.93, 1H) 7.44 (dd, J= 2.0, 8.66, 1H) 7.17-7.07 (m, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.93 (s, 3H)	C= 57.99 / 58.33 H= 3.87 / 4.27 N= 10.5 / 10.74 C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ 1.3 H ₂ O

¹ This compound was purified using flash chromatography over silica gel using 15% methanol in methylene chloride as the eluant.

724

25)
204

154

W is selected from OH, OR', OCONR', S(O)_nR', halo, S(O)_nNR'R'', NR'R'' with the proviso that NR'R'' is not equal to NR₂; or W is CONR', NR'CONR'', OCONR', NR'CO₂R'', (C3-6)cycloalkyl, NRCONR'R'', CO₂R', or CONNR' with the proviso that n is greater than zero and;

n, for groups other than W, is chosen from 0-6;

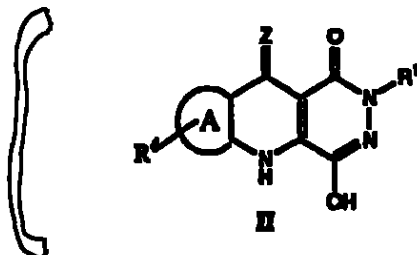
R is selected from H or (1-4C)alkyl;

R' and R'' are independently selected from H, (1-4C)alkyl wherein alkyl includes alkenyl(C2-C4) and alkynyl(C2-C4); (3-6C)cycloalkyl, Phenyl(0-4C)alkyl-, heterocycle(0-4C)alkyl- or heteroaryl(0-4C)alkyl- wherein phenyl or heterocycle or heteroaryl is as defined above and any of the above is optionally substituted at one or more carbon atoms with halo, H, (1-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, phenyl, NO₂, CN, CF₃, OH, O-(1-4C)alkyl, NR'R'' S(O)_nR' or SO₂NR'R'' wherein NR'R'' may optionally form an N-alkyl(C1-3)oxyalkyl(C2-3) ring with R;

m is chosen from 0-2;

with the proviso that R¹ and R² are not both equal to H.

2. A compound according to claim 1 of formula II or pharmaceutically acceptable salts thereof:



265

wherein:

Z is selected from O, S or NH, or when the B-ring N tautomerizes or the B-ring is reduced, the Z group may be selected from H, OH, SH or NH₂,

Ring A is chosen from an ortho fused aromatic or heteroaromatic five- or six-membered ring selected from phenyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl or thienyl either unsubstituted or multi-substituted at a ring carbon atom with R⁴ wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of halo, (1-4C)alkyl, NO₂, CN, (C1-3)perfluoroalkyl, OH, OCF₃, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, O(1-4C)alkyl, NR'R'', SO₂NR'R'', or SO₂R', a heterocyclic group, NR'COR'', COR'', NR'CO₂R'', CO₂R', CONR'R'';

R' is selected from H or -(CH₂)_nL wherein L is H or V;

H is

phenyl or benz derivatives thereof and is either unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 groups chosen from
 -O-(1-4C)alkyl, -O-(2-4C)alkenyl, -O-(2-4C)alkynyl,
 -O(CO-C6alkyl)phenyl, -OH, -halo, -NO₂, -CN, -CF₃, -(1-4C)alkylCF₃,
 -NH(CO)R', -(1-4C)alkyl, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'',
 (C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, hydroxy(C1-C6)alkyloxy-,
 oxy(1-6C)alkyloxy which may form a cyclic ring attached to the phenyl ring in an ortho manner, aryloxy(1-4C)alkyloxy(1-4C)alkyl,
 (C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-,
 hydroxy(C1-C6)alkyloxy(C1-C6)alkyloxy-, -O(C1-C6alkyl)NR'R'',
 -NR'(C1-C6alkyl)NR'R'', -(C1-C6alkyl)NR'R'', -O-(1-4C)perfluoroalkyl,
 -(1-4Cperfluoroalkyl, -NR'(C1-C6alkyloxy), -NR'(C1-C6alkylhydroxy),
 -(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl), -O(C1-4alkyl)COOR', -(CH₂)_nNR'R''COOR'
 wherein n is 1-4, -(C1-4alkyl)NR'R'', -(C1-4alkyl)OR', -NR'(CH₂)_nCOOR',
 -S(O)_n(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl),

751
206

-S(O)_m(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl),
 -NR'(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl),
 -NR'(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl)oxy(C1-4alkyl);

heterocycle wherein heterocycle is selected from a five- and/or six- and/or seven-membered heterocyclic ring containing 1,2, or 3 heteroatoms chosen from O, N, or S, or aryl or heteroaryl benz derivatives thereof, wherein the N on the heterocycle is optionally substituted with R' and a carbon or nitrogen atom on the heterocycle may be substituted with R or R' or a carbon atom may be disubstituted to form a C5-C7 spirax group or a carbon atom or sulfur atom may be substituted with O to form a carbonyl group or sulfonyl group (S(O)_m) with the proviso that a heterocyclic nitrogen may not be attached to a nitrogen or the tricyclic ring system of formula I;

heteroaryl wherein heteroaryl is selected from unsubstituted or substituted aromatic species and benz derivatives thereof including pyridyl, thienyl, furanyl, or those groups containing two heteroatoms selected from N, O or S such as pyrazole, imidazole, isoxazole, oxazole, thiazole or isothiazole (and oxidized versions thereof selected from S(O)_m wherein m is 0-2), pyridazine, pyrimidine, pyrazine or those groups containing three heteroatoms chosen from N, O or S such as triazole or oxadiazole or triazine, or those groups containing four heteroatoms such as tetrazole, wherein the N on the heteroaryl group is optionally substituted with R and the substituted aromatic substituents include typical aromatic substituents selected from hydroxy, alkoxy, halo or cyano and the heteroaryl group is attached to -(CH₂)_n via a carbon atom or a heteroatom on the heteroaryl group;

W is selected from OH, OR', OCOR', S(O)_mR', S(O)_mNR'R'', halo, CF₃ NR'R'' with the proviso that NR'R'' is not equal to NH₂; or W is COR', NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', (C3-6)cycloalkyl, NRCONR'R'', CO₂R', or CONRR' with the proviso that n is greater than zero and;

761
207

157

h, for groups other than V, is chosen from 0-6;

R is selected from H or (1-4C)alkyl;

R' and R" are independently selected from H, (1-4C)alkyl wherein alkyl includes alkenyl(C2-C4) and alkynyl(C2-C4); (3-6C)cycloalkyl, Phenyl(0-4C)alkyl-, heterocycle(0-4C)alkyl- or heteroaryl(0-4C)alkyl- wherein phenyl or heterocycle or heteroaryl is as defined above and any of the above is optionally substituted at one or more carbon atoms with halo, H, (1-4C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, phenyl, NO₂, CN, CF₃, OH, O-(1-4C)alkyl, NR'R" S(O)_mR' or SO₂NR'R" wherein NR'R" may optionally form an N-alkyl(C1-3)oxyalkyl(C2-3) ring with N;

m is chosen from 0-2.

3. A compound according to claim 2 and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

Z is chosen from:

O, S, or NH;

Ring A is chosen from an ortho fused aromatic or heteroaromatic five- or six-membered ring selected from phenyl, pyridyl, pyrrolyl or thienyl either unsubstituted or substituted at one or more ring carbon atoms with R⁴ wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (1-4C)alkyl, NO₂, CN, (C1-3)perfluoroalkyl, OH, OCF₃, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, O(1-4C)alkyl, NR'R", SO₂NR'R", or SO_mR';

R¹ is -(CH₂)_nL wherein

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

208

RADICACIÓN: 0-97100

EDICTO No. 15060

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

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 24876 de 20-SEP-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPUESTO Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR".

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

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

20 SET. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIMO ESCOBAR

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

Secretaría General Ad-Hoc 04-OCT-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 15060

Este edicto se desflja hoy 18-OCT-2006 a las cinco (5:00 p.m.)