

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

186
197

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00003607 00000002 Folios: 3
Fecha (AMD): 2003-07-23 12:56:06
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 534 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. **00.083.607**

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

"USO DE INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE
APOLIPOPROTEINAS B Y/O DE PROTEÍNA DE
TRANSFERENCIA DE TRIGLICÉRIDOS
MICROSOMALES".

Solicitante: **PFIZER PRODUCTS INC.**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 527**

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C.,
identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto, de la
sociedad Pfizer Products Inc., respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a
lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina
de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos
en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa
correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: Sustitución de Poder
Recibo por \$ 335.000 pesos

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-82, 8° Piso
TELÉFONO: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

187
197

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Solicitud colombiana de patente No. **00.083.607**

Solicitante: **PFIZER INC.**

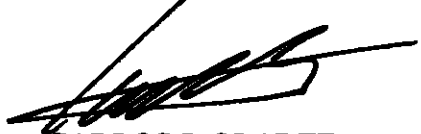
“USO DE INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE
APOLIPOPROTEÍNAS B Y/O DE PROTEÍNA DE
TRANSFERENCIA DE TRIGLICÉRIDOS
MICROSOMALES”.

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Alfonso

Caraca Orozco

Quien exhibió la C.C. No. 99113376

expedida en Osoguen T.P. 2028

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a interesado

23 JUL 2013

Santafé de Bogotá D.C.

Firma del Declarante

HUELLO

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

MANVARRO DE BAUTISTA
OTARIA ONCE

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció [Firma]
[Firma]
Quién exhibió la C.C. No. 127261-147
expedida en _____ T.P. 1425
y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el contenido
del mismo es cierto.
Memorial dirigido a interesado
2005
Santafé de Bogotá, D.C.
[Firma] [Huella]
Firma del Declarante HUELLA
Autorizó la anterior Diligencia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CÍRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.
[Firma]
MONICA Z. BAUTISTA N
NOTARIA ONCE(S)

NIT : 800176089-2

188
193

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 88843687 88888882 Folios: 3
Fecha (AMD): 2003-07-23 12:56:06
Tramite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,894
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

104

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-83607

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL

TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

190
195

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Álvaro Correa Ordóñez
Apoderado

Oficio N° 3106

REFERENCIA	Radicación	00 83607
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	007

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 83607, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 95-138
- . Ejemplos: folios 138-140
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 141-173
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 10.11.99, bajo el número 60/164513

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 16 de la presente solicitud, se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas que son útiles en la reducción del consumo de alimentos en un animal que consisten en la combinación de un inhibidor de la secreción de la APO B y un agente anti obesidad.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/39

Excepciones a la patentabilidad

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

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 1-10 y 15, que trata de "Un método para reducir el consumo alimenticio...", no es patentable.

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"*

Teniendo en cuenta lo anterior, los términos "cantidades", "inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes" y "agente anti-obesidad" de la reivindicación 11 son muy amplios y pueden describir compuestos y cantidades de los mismos que no se encuentran sustentados en la descripción.

La composición descrita en la descripción 11 no se encuentra correctamente redactada, ya que parece más una combinación de principios activos. Se le recuerda al solicitante que una composición farmacéutica se debe definir por sus componentes específicos (principios activos, auxiliares de formulación) y las cantidades de los mismos para que ésta se diferencie de las existentes en el estado de la técnica.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

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 presente solicitud - 10.11.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9640640	"Derivados de bifenil-2-acido carboxílico-tetrahydro-isoquinolin-6-il amida, su preparación y uso como inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos y/o secreción de apolipoproteína B"	19.12.96
2	WO 9626205	"inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos y método"	29.08.96
3	EP 0643057	"inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos"	15.03.95
4	US 5739135	"inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos y método"	14.04.98

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.

792
147

Evaluaci ´ n del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisi3n 486 establece que *“Se considerar´ que una invenci3n tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia t´cnica correspondiente, esa invenci3n no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la t´cnica”*

El documento WO 9640640 se relaciona con compuestos de la f3rmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripci3n, que son inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos y de la secreci3n de APO B

La publicaci3n WO 9626205 describe inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos, especialmente el BMS 197636

La publicaci3n EP 0643057 se relaciona con inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos, se revela el compuesto BMS 200150

La patente US 5739135 publica inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos, entre ellos el BMS 201038

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones que contienen inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos y un agente anti obesidad conocido, es una derivaci3n evidente del estado de la t´cnica ya una persona usar3a los documentos citados y sus ense˜anzas de los agentes inhibidores de la prote3na de transferencia microsomal de triglic´ridos; y los combinar3a con los agentes anti obesidad descritos (sibutramina, orlistat, etc.), ya conocidos, para llegar a las composiciones que se reivindican. Finalmente no se demuestra un resultado sorprendente o mejorado de las composiciones de la presente solicitud en relaci3n con los descritos en el estado de la t´cnica.

En conclusi3n los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as3:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9640640	11-14, 16	Nivel Inventivo
2	WO 9626205	11-14,16	Nivel Inventivo
3	EP 0643057	11-14, 16	Nivel Inventivo
4	US 5739135	11-14, 16	Nivel Inventivo

En cumplimiento del art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del t´rmino de sesenta d3as contados a partir de la fecha de la notificaci3n de la presente comunicaci3n. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la conces3n, se denegar´ la patente.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del cap3tulo 5 del t3tulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

Álix Carmenza C3spedes de Vergel
Jefe de la Divisi3n de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaci3n en lista, de fecha 16 MAR. 2008

CONCEPTO TÉCNICO Número 0363	EXAMINADOR TÉCNICO C3digo 202024
---------------------------------	-------------------------------------



198
193

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 217/04, 217/06, 405/06, 413/06, 409/06, 401/06, 417/06, 217/08, 401/10, C07C 233/75, C07D 217/02, C07C 205/19, 215/68, A61K 31/47, 31/495	A1	(11) International Publication Number: WO 96/40640 (43) International Publication Date: 19 December 1996 (19.12.96)
(21) International Application Number: PCT/IB95/00448 (22) International Filing Date: 7 June 1995 (07.06.95) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CHANG, George [US/US]; 1 Winthrop Hill Road, Ivoryton, CT 06442 (US). DORFF, Peter, H. [US/US]; 63 Janice Lane, Norwich, CT 06360 (US). QUALLICH, George, J. [US/US]; 349 Norwich Westerly Road, North Stonington, CT 06359 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).		(81) Designated States: CA, FI, JP, MX, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report. With amended claims.
(54) Title: BIPHENYL-2-CARBOXYLIC ACID-TETRAHYDRO-ISOQUINOLIN-6-YL AMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND/OR APOLIPOPROTEIN B (Apo B) SECRETION		
(57) Abstract Compounds of formula (I), wherein X is CH₂, CO, CS or SO₂; Y is selected from: a direct link, aliphatic hydrocarbon radicals having up to 20 carbon atoms, which radical may be mono-substituted by hydroxy, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₁-C₁₀)acyl, (C₁-C₁₀)acyloxy, or (C₆-C₁₀)aryl, NH, and O, provided that if X is CH₂, Y is a direct link; Z is selected from the following groups: (1) H, halo, cyano, (2) hydroxy, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₁-C₁₀)alkylthio, (C₁-C₁₀)acyl, thiophenylcarbonyl, (C₁-C₁₀)alkoxycarbonyl, (3) (C₁-C₁₀)alkylamino, di(C₁-C₁₀)alkylamino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₁₀)alkylamino, provided that Y is not O or NH, (4) unsubstituted vinyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₃-C₆)cycloalkyl and fused benz derivatives thereof, (C₇-C₁₀)polycycloalkyl, (C₄-C₆)cycloalkenyl, (C₇-C₁₀)polycycloalkenyl, (5) (C₆-C₁₀)aryloxy, (C₆-C₁₀)arylthio, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₁₀)alkoxy, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₁₀)alkylthio, (C₃-C₆)cycloalkyloxy, (C₄-C₆)cycloalkenyloxy, (6) heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5 to 14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, and wherein the individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, provided that if X is CH₂, Z is H or is selected from groups (4) and (6), wherein, when Z contains one or more rings, said rings may each independently bear 0 to 4 substituents independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thio, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzylthio, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₁-C₁₀)alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₀)alkylthio, (C₁-C₁₀)alkylamino, (C₁-C₁₀)alkylaminocarbonyl, di(C₁-C₁₀)alkylamino, di(C₁-C₁₀)alkylaminocarbonyl, di(C₁-C₁₀)alkylamino(C₁-C₁₀)alkoxy, (C₁-C₃)perfluoroalkyl, (C₁-C₃)perfluoroalkoxy, (C₁-C₁₀)acyl, (C₁-C₁₀)acyloxy, (C₁-C₁₀)acyloxy(C₁-C₁₀)alkyl, and pyrrolidinyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof. This invention relates to compounds which are inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein and/or apolipoprotein B (Apo B) secretion, and which are accordingly useful for the prevention and treatment of atherosclerosis and its clinical sequelae, for lowering serum lipids, and related diseases. The invention further relates to compositions comprising the compounds and to methods of treating atherosclerosis, obesity, and related diseases and/or conditions with the compounds. (I)		

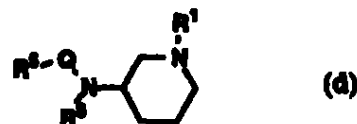
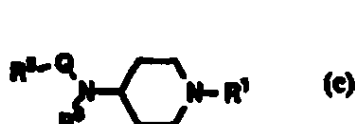
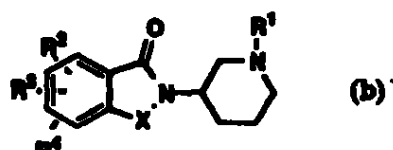
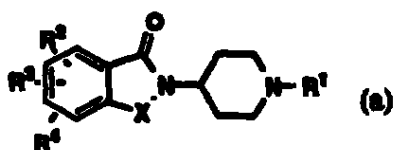
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 401/04, 401/06, 401/12, 405/04, 405/06, 405/12, 409/04, 409/06, 409/12, 211/58, A61K 31/445		A1	(11) International Publication Number: WO 96/26205 (43) International Publication Date: 29 August 1996 (29.08.96)
(21) International Application Number: PCT/US96/00824 (22) International Filing Date: 1 February 1996 (01.02.96) (30) Priority Data: 08/391,901 21 February 1995 (21.02.95) US 08/472,067 6 June 1995 (06.06.95) US (71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US/US); P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).		(72) Inventors: WETTERAU, John, R. II; 190 Rugby Drive, Langhorne, PA 19047 (US). SHARP, Daru, Young; 893 Perrineville Road, Perrineville, NJ 08535 (US). GREGG, Richard, E.; 7 Linden Lane, Pennington, NJ 08534 (US). BILLER, Scott, A.; 31 Second Street, Hopewell, NJ 08525 (US). DICKSON, John, A.; 105 Dawn Drive, Mount Holly, NJ 08060 (US). LAWRENCE, R., Michael; 48 W. Crown Terrace, Yardley, PA 19067 (US). MAGNIN, David, R.; 40 Cottage Court, Hamilton, NJ 08690 (US). POSS, Michael, A.; 15 Valerie Lane, Lawrenceville, NJ 08648 (US). ROBL, Jeffrey, A.; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 18940 (US). SULSKY, Richard, B.; 71 Gregory Lane, Franklin Park, NJ 08823 (US). TINO, Joseph, A.; 11 Chopin Lane, Lawrenceville, NJ 08648 (US). LAWSON, John, E.; 5 Old Pasture Court, Wallingford, CT 06492 (US). HOLAVA, Henry, M.; 13 Meadow Way, Meriden, CT 06450 (US). PARTYKA, Richard, A.; 618 Van Llew Court, Neshanic, NJ 08853 (US). (74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US). (81) Designated States: AU, BG, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SK, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report.	

(54) Title: INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD



(57) Abstract

Compounds are provided which inhibit microsomal triglyceride transfer protein and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases. The compounds have the structure (a, b, c or d) wherein R¹ to R⁶, Q, and X are as defined herein.

195
700



Publication number: **0 643 057 A1**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **94113800.0**
Date of filing: **02.09.94**
Int. Cl.⁸: **C07D 401/04, C07D 211/58, C07D 295/10, C07D 295/18, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 417/12, C07D 409/12, A61K 31/445**

Priority: 03.09.93 US 117362 Date of publication of application: 15.03.96 Bulletin 95/11 Designated Contracting States: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 (US) Inventor: Wetterau II, John R. 190 Rugby Drive Langhorne, PA. (US) Inventor: Sharp, Daru Young 893 Perrineville Road Perrineville NJ (US) Inventor: Gregg, Richard E. 7 Linden Lane Pennington NJ (US)	Inventor: Biller, Scott A. 136 Nancy Lane Pennington NJ (US) Inventor: Dickson, John K. 105 Dawn Drive Mount Holly NJ (US) Inventor: Lawrence, Michael R. 48 W. Crown Terrace Yardley PA (US) Inventor: Lawson, John E. 5 Old Pasture Court Wallingford CT (US) Inventor: Holava, Henry M. 13 Meadow Way Meriden, CT., (US) Inventor: Partyka, Richard A. 818 Van Liew Court Neshanic, N.J., (US) Representative: VOSSIUS & PARTNER Siebertstrasse 4 D-81675 München (DE)
---	--

Inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein.

Compounds are provided which inhibit microsomal triglyceride transfer protein and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases. The compounds have the structure

EP 0 643 057 A1



US005739135A

196
207

United States Patent [19]

Biller et al.

[11] Patent Number: 5,739,135

[45] Date of Patent: Apr. 14, 1998

[54] INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD

[75] Inventors: Scott A. Biller, Hopewell; John K. Dickson, Eastampton, both of N.J.; R. Michael Lawrence, Yardley, Pa.; David R. Maguin, Hamilton, N.J.; Michael A. Pann, Lawrenceville, N.J.; Richard B. Sulsky, Franklin Park, N.J.; Joseph A. Tino, Lawrenceville, N.J.

[73] Assignee: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, N.J.

[21] Appl. No.: 472,067

[22] Filed: Jun. 6, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 391,901, Feb. 21, 1995, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 284,808, Aug. 5, 1994, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 117,362, Sep. 3, 1993, Pat. No. 5,395,872.

[51] Int. Cl.⁶ C07D 211/98; C07D 409/06; C07D 405/06; C07D 211/56; C07D 211/58; A61K 31/445

[52] U.S. Cl. 514/252; 546/203; 546/204; 546/205; 546/206; 546/194; 546/196; 546/198; 546/199; 546/200; 546/201; 546/208; 546/202; 546/193; 546/189; 546/187; 546/244; 546/212; 546/214; 546/224; 546/213; 544/235; 544/238; 544/277; 544/406; 544/407; 544/287; 544/130; 544/360; 544/88; 544/405; 544/364; 544/391; 544/399; 514/266; 514/319; 514/318; 514/320; 514/321; 514/322; 514/325; 514/324; 514/316; 514/259; 514/235.5; 514/255

[58] Field of Search 546/203, 204, 546/205, 197, 194, 206, 196, 198, 199, 200, 201; 514/325, 319, 321, 318, 329, 320, 322, 252, 266; 544/406, 407, 235, 238, 277

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,910,931	10/1975	Cavalli et al.	260/293.62
4,289,781	9/1981	Bengtsson et al.	424/267
4,367,232	1/1983	Boit-Iglesias et al.	424/267
4,576,940	3/1986	Tahara et al.	514/212
4,581,335	4/1986	Tahara et al.	514/212
4,607,042	8/1986	Pierce	514/323
4,826,975	5/1989	Piccinini et al.	544/391
5,026,858	6/1991	Vega-Noverola et al.	546/224
5,028,616	7/1991	Dessi et al.	514/321
5,032,598	7/1991	Baldwin et al.	514/318
5,098,915	3/1992	Dessi et al.	514/324
5,130,333	7/1992	Pan et al.	514/460
5,189,045	2/1993	Peglion et al.	514/319
5,212,182	5/1993	Musser et al.	514/314
5,215,989	6/1993	Baldwin et al.	514/252
5,292,883	3/1994	Martin et al.	546/201
5,527,801	6/1996	Masuda et al.	514/253

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0584446A2 3/1994 European Pat. Off.
0643057A1 3/1995 European Pat. Off.
WO96/40640 12/1996 WIPO.

OTHER PUBLICATIONS

Bulleid & Freedman, Nature 335, 649-651 (1988), "Defective co-translational formation of disulphide bonds in protein disulphide isomerase-deficient microsomes".
Kotlu et al., J. Biol. Chem. 262, 6447-6449 (1987), "A Single Polypeptide Acts Both as the β Subunit of Prolyl 4-Hydroxylase and as a Protein Disulfide-Isomerase".

(List continued on next page.)

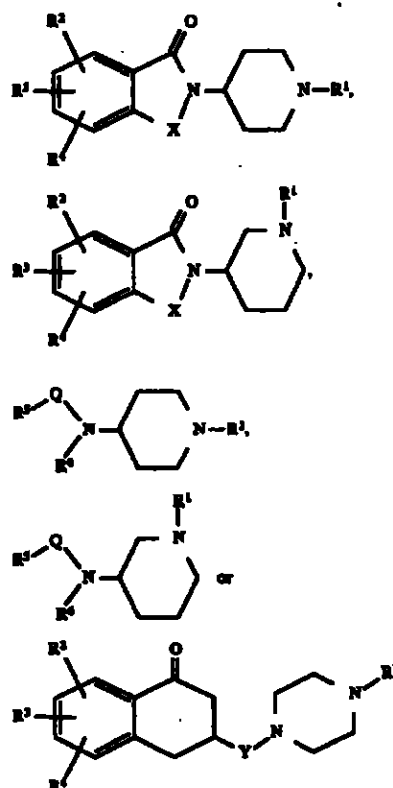
Primary Examiner—Mukund J. Shah

Assistant Examiner—King L. Wong

Attorney, Agent, or Firm—Burton Rodney

[57] ABSTRACT

Compounds are provided which inhibit microsomal triglyceride transfer protein and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases. The compounds have the structure



wherein R¹ to R⁸, Q, X and Y are as defined herein.

38 Claims, No Drawings

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-83607

EDICTO No. 10886

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

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 17249 de 29-JUN-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

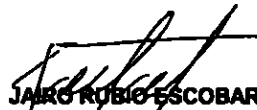
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "USO DE INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE APOLIPOPROTEINAS B Y/O DE PROTEINA DE TRANSFERENCIA DE TRIGLICERIDOS MICROSOMALES".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordoñez, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., 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 **29 JUN 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO ESCOBAR

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

Secretaría General Ad-Hoc 19-JUL-2006 Este edicto se desfija hoy 02-AGO-2006 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 10886