

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695-00009-0000

Fecha: 2008-02-11 16:22:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Re: P1.-SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.-Solicitud de Patente de Invención en  
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL  
TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS".-Clase C07D 215/36.-  
Expediente número 03-030.695.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 16 de Noviembre de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2139** bajo los acápites de Claridad de la Solicitud y Nivel inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones

3. **Claridad de la solicitud**

3.1. **Descripción**

El Señor examinador señala que *"los estudios de actividad de inhibición realizados a los compuestos de la invención (Folio 98) no reportan resultados que permitan evidenciar la ventaja comparativa de los mismos frente a otros conocidos en el estado de la técnica"*.

Sobre este particular me permito señalar que los compuestos objeto de la presente invención se constituyen en una nueva alternativa de inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, que tienen grandes diferencias estructurales con aquellos consignados en el estado del arte. Dichas diferencias son más evidentes a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio que serán expuestas más adelante.

De este modo, el hecho que los compuestos revelados en la presente invención presenten actividad para inhibir la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, a pesar de las diferencias estructurales que existen con aquellos compuestos descritos en el estado del arte, demuestra por sí solo la utilidad de los compuestos contemplados en la solicitud en estudio.

Así, los resultados del ensayo de inhibición presentados en la descripción (página 75), son evidencia clara que los compuestos considerados en la solicitud en estudio tienen una alta actividad en la inhibición de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, y, como se había mencionado anteriormente, **esto se constituye en un hecho sorprendente porque no existe en el estado del arte compuestos de estructura similar que reporten dicha actividad.**

### 3.2. **Reivindicaciones - Modificaciones**

Atendiendo las objeciones presentadas por el señor Examinador con respecto al capítulo reivindicatorio, es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre dicho capítulo. Me permito señalar que las mencionadas modificaciones **de ninguna manera amplían el alcance la invención, toda vez que tienen pleno sustento en la descripción.**

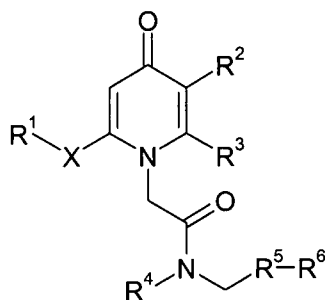
De esta forma el capítulo reivindicatorio queda constituido por 15 reivindicaciones sobre las cuales se han realizado las siguientes modificaciones:

- **Reivindicación 1.** El señor Examinador señala que en la reivindicación 1 "*no se identifica el número de miembros del anillo heteroarílico para R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.*" Teniendo en consideración este hecho se ha introducido dentro de la definición de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> la expresión "*o un anillo heteroarílico que contiene 5 o 6 átomos...*". Esta precisión sobre el grupo heteroarilo se encuentra totalmente soportada en la descripción, donde se define el término heteroarilo para la presente invención (página 8).

Adicionalmente, y con el fin de delimitar de manera más clara el objeto de la invención se han restringido los compuestos de formula (I) al caso en el cual los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman junto con el anillo de piridona al cual están unidos un anillo carbocíclico condensado de 5 o 6 miembros o un anillo benzo o heteroarílico condensado; y en el que el grupo X corresponde a metilo, etilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O con n igual a 1, 2, o 3.

De esta forma la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

" Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



(I)

en el que:

R<sub>1</sub> es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C(1-6), alcoxi C(1-6), alquiltio C(1-6), hidroxí, halógeno, CN, mono a perfluoroalquilo C(1-4), mono a perfluoro-alcoxiC(1-4)arilo, y arilalquilo C(1-4);

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5- o 6-miembros; o

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo benzo o heteroarílico condensado, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo C(1-4), ciano, alcoxiC(1-3)-alquiloC(1-3), alcoxi C(1-4), o alquilC(1-4)tio, o mono a perfluoroalquilo C(1-4);

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C(1-6) que puede estar sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, OR<sub>7</sub>, COR<sub>7</sub>, carboxi, COOR<sub>7</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NR<sub>7</sub>COR<sub>8</sub>, mono- o di(hidroxialquilC(1-6))amino y N hidroxialquilC(1-6)-N alquilC(1-6)amino; o

R<sub>4</sub> es Het-alquiloC(0-4) en el que Het es un anillo heterociclilo de 5- a 7-miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y en el que N puede estar sustituido con COR<sub>7</sub>, COOR<sub>7</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, o alquilo C(1-6) opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno, OR<sub>7</sub>, COR<sub>7</sub>, carboxi, COOR<sub>7</sub>, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo;

R<sub>5</sub> es un arilo o un anillo heteroarílico que contiene 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C(1-6), alcoxi C(1-6), alquilC(1-

6)tio, arilalcoxiC(1-6), hidroxí, halógeno, CN, COR7, carboxi, COOR7, NR7COR8, CONR9R10, SO2NR9R10, NR7SO2R8, NR9R10, mono a perfluoroalquilo C(1-4) y mono a perfluoroalcoxi C(1-4);

R6 es un arilo o un anillo heteroarílico que contiene 5 o 6 átomos que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C(1-6), alcoxi C(1-6), alquilC(1-6)tio, alquilC(1-6)sulfonilo, arilalcoxiC(1-6), hidroxí, halógeno, CN, COR7, carboxi, COOR7, CONR9R10, NR7COR8, SO2NR9R10, NR7SO2R8, NR9R10, mono a perfluoroalquilo C(1-4) y mono a perfluoro-alcoxiC(1-4), o alquilo C(5-10);

R7 y R8 son independientemente hidrógeno o alquilo C(1-12), por ejemplo alquilo C(1-4) (v.g. metilo o etilo);

R9 y R10 que pueden ser iguales o diferentes se seleccionan cada uno de hidrógeno, o alquilo C(1-12), o R9 y R10 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5- a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxí, oxo, alquilo C(1-4), alquilC(1-4)carboxi, arilo, v.g. fenilo, o aralquilo, v.g. bencilo, por ejemplo, morfolina o piperazina; y X es metilo y etilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O en las que n es 1, 2 ó 3."

- Reivindicación 2. Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- Reivindicación 3. Consecuentemente con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, se elimina el término "ciclopentenil" de esta reivindicación.
- Reivindicaciones 4, 5, 6 y 7. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 8. Como consecuencia de las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, en esta reivindicación se elimina la expresión "alquileno C<sub>(2-4)</sub>" y se sustituye por la expresión "**metilo, etilo**".
- Reivindicación 9. De igual forma para hacer mayor precisión en la invención se introduce la expresión "**o es**", luego de la frase "forman un anillo condensado carbocíclico de 5 miembros,".

- Reivindicaciones 10 y 11. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 12. El señor examinador objeta la claridad de la reivindicación 12 resaltando que *"El compuesto de fórmula (I) está caracterizado por los ejemplos 1 a 115 que aparecen en el capítulo descriptivo y no por su estructura química, la cual si caracteriza inequívocamente a un compuesto químico."* Atendiendo dicha objeción se ha modificado esta reivindicación eliminando la expresión *"y según se nombra en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 115"* y se sustituye por **"el cual es"** y se nombran uno a uno los compuestos a los que se está haciendo referencia.
- Reivindicación 13. En esta reivindicación se elimina el la expresión *" en particular la sal de bitartrato, hidrocloreuro, dihidrocloreuro o paratoluensulfonato."*
- Reivindicación 14. Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- Reivindicaciones 15, 16, 17 y 18. Teniendo en consideración las objeciones realizadas por el Señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones, es deseo del solicitante eliminar dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.
- Nueva reivindicación 15. Considera la composición farmacéutica que incluye los compuestos considerados en la reivindicación 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Me permito manifestar, que todas estas modificaciones permiten definir de manera más clara el objeto de la invención, superando de esta forma las objeciones a este respecto presentadas por el Señor Examinador, ajustándose a los parámetros del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **Objeciones de excepción a la patentabilidad, usos y segundos usos**

El Señor Examinador objetó la reivindicación 17 por referirse a un método de tratamiento, y la reivindicación 16 por hacer referencia a usos. Tal y como ya se mencionó en el punto anterior, dichas reivindicaciones fueron eliminadas, con lo que se entiende superada la objeción del Señor Examinador en este sentido.

5. **Nivel Inventivo**

En su concepto técnico el Señor Examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud en estudio considerando las enseñanzas de los documentos **WO9924420 (D1)**, **US6048823 (D2)** y **WO0010980 (D3)**, declarando que *"el experto en la materia podría llegar a los compuestos de piridona reivindicados en la cláusula 1 y sus dependientes, al combinar los sustituyentes de núcleo heterocíclico D1 y el núcleo de piridona de D2. A su vez, los sustituyentes del núcleo heterocíclico de D3 y el mencionado núcleo D2; motivado por la obtención de compuestos de piridona para el tratamiento de la aterosclerosis, al efectuar diferentes sustituciones en R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, como las sugiere el solicitante, ya que dichos documentos mencionan expresamente algunas de las sustituciones presentes en dichas reivindicaciones y sugieren algunas de las restantes"*.

Con respecto a ese particular me permito manifestar que **existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en los citados documentos y los contemplados en la presente solicitud, y que dichas diferencias hacen que el experto en la materia no pueda derivar de manera obvia a partir de la combinación de dichos documentos los compuestos objeto de la presente invención.** Las mencionadas diferencias estructurales son más claras a la luz de las antes relacionadas modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se muestra a continuación:

5.1. **Documento WO9924420 (D1)**

Este documento revela **compuestos cuya estructura central es una 4-pirimidona sustituida en las posiciones 1, 2 y 5**; que tienen actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.

Me permito señalar que **Los compuestos considerados en la presente solicitud son derivados de la 4-piridinona**, que actúan como inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>. Para la persona versada en la materia sería evidente que, aunque la estructura central de los compuestos revelados en el documento D1 es similar a la de los compuestos considerados en la presente solicitud, **el hecho que no existan 2 nitrógenos sobre dicha estructura central sino uno solo produce un cambio en las propiedades físicas y químicas de la molécula.** Dicho cambio es reflejado, por ejemplo, en el

valor de  $pK_a$  de la piridona que es mayor que el de la pirimidinona (Ver tabla), indicando que el nitrógeno adicional hace más ácida la molécula. De igual forma, la frecuencia en el infrarrojo de la banda debida al carbonilo es distinta para ambos compuestos, mostrando una diferencia en la fuerza del enlace carbono oxígeno.<sup>1</sup>

| MOLECULA | $pK_a$ | MOLECULA | $\nu\text{ C=O (cm}^{-1}\text{)}$ |
|----------|--------|----------|-----------------------------------|
|          | 8.59   |          | 1577-1550                         |
|          | 11.09  |          | 1653                              |

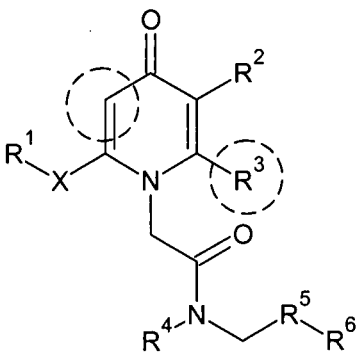
Me permito resaltar que la existencia de diferencias químicas en la molécula podría conducir a un cambio en la actividad biológica del compuesto.

Sumado a lo anterior, se tiene poco conocimiento acerca de la estructura tridimensional de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, y por ello es difícil diseñar de manera sistemática posibles inhibidores para dicha enzima<sup>2</sup>. Adicionalmente, **la persona versada en la materia no tendría herramientas suficientes para suponer que el segundo nitrógeno sobre el anillo central de la molécula no se constituye en una parte fundamental de la interacción de dicha molécula con la enzima**, permitiendo de esta forma su acción como inhibidor. Por lo tanto, no resultaría obvio suponer que la sustitución de dicho átomo de nitrógeno por uno de carbono en la estructura no afectaría la actividad del compuesto para inhibir la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.

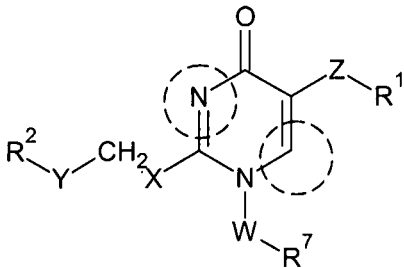
Adicionalmente, me permito resaltar que **ni el estado del arte más cercano, ni el citado documento D1, revelan explícitamente o sugieren que las 4-piridinonas puedan llegar a tener actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>**. De esta forma, la persona versada en la materia no estaría motivada a emplear como estructura central una piridinona para buscar nuevas alternativas de compuestos que sean inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.

<sup>1</sup> Katritzky,A. Pozharski, A. "Handbook of Heterocyclic Chemistry" 2nd Edition. Pergamon, Oxford, 2000. Pág. 38 y 179.  
<sup>2</sup> Colin, A. y colaboradores "Lipoprotein-associated PLA<sub>2</sub> inhibition- a novel, non-lipid lowering strategy for atherosclerosis therapy". Il Farmaco Vol. 56 (2001), 45-50.

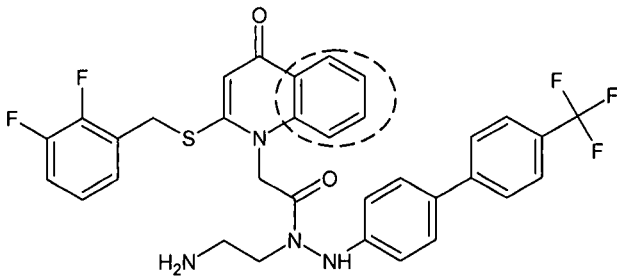
De igual forma, los compuestos revelados en el citado documento D1 no consideran un sustituyente en la posición 6 del anillo, ni mucho menos la presencia de un segundo anillo fusionado en las posiciones 5 y 6, como si lo hace la presente solicitud (Ver figura). La persona versada en la materia no podría llegar a la conclusión que la introducción de un sustituyente adicional o un anillo fusionado en dicha posición mantendría la actividad de inhibición de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>. Por otra parte, la figura muestra las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente solicitud y aquellos revelados en el documento D1. De manera evidente no hay ninguna sugerencia en el citado documento (D1) acerca de que el cambio del segundo átomo de nitrógeno de la pirimidona por un carbono y la introducción de un sustituyente en la posición 6 del anillo, no tendrían influencia sobre la actividad del compuesto como inhibidor de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.



Compuestos de la presente solicitud



Compuestos de D1



Ejemplo 1 de la presente solicitud

5.2. Documento US6048823 (D2).

El documento D2 se refiere a compuestos derivados de piridona y a herbicidas que contienen dichos compuestos.

Con respecto a este documento me permito señalar que, aunque este describe compuestos que tienen una relación estructural con los que son objeto de la presente invención, la persona versada en la materia no tomaría las enseñanzas del citado documento D2 como base para buscar nuevas alternativas de compuestos inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, ya que el dicho documento considera expresamente la actividad de los compuestos allí revelados como herbicidas.

Consecuentemente, la persona versada en la materia no tendría motivación para introducir el anillo de piridinona como modificación a los inhibidores conocidos en el estado del arte de Lp-PLA<sub>2</sub>, a partir de las enseñanzas del documento D2, toda vez que los compuestos allí revelados no están dirigidos al mismo propósito.

En ese sentido me permito señalar que el Manual Andino de Patente, al referirse al análisis de nivel inventivo y el estudio de anterioridades manifiesta lo siguiente:

*"Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, **no debe interpretarse ni extraerse fuera de éste. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos.**"*<sup>3</sup> (Resaltado fuera de texto).

Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto, me permito manifestar que el documento D2 no podría ser considerado como anterioridad de la presente solicitud, toda vez que una persona versada en la materia no consultaría las enseñanzas de dicho documento al estar enfrentado al problema de encontrar nuevos compuestos para tratar la aterosclerosis. De este modo, el documento D2 no afectaría el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

---

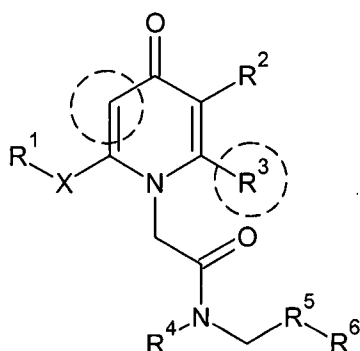
<sup>3</sup> Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 78.

5.3. **Documento WO0010980 (D3).**

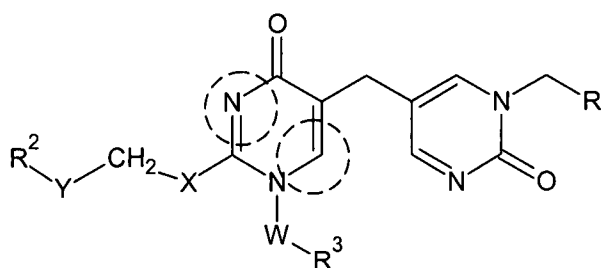
Por su parte el documento D3 considera, al igual que D1, **compuestos cuya estructura central es una 4-pirimidona** sustituida en las posiciones 1, 2 y 5, que tienen actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>. La principal diferencia estructural entre los compuestos revelados en D1 y aquellos descritos en D3 es que el sustituyente de la posición 5 en D3 es un carbono que se une a la posición 5 de un segundo anillo de 2-pirimidinona que se encuentra a su vez sustituido en la posición 1.

Sobre el citado documento D3, me permito señalar que, al igual que en el caso del documento D1, **la persona versada en la materia no encontraría obvio a partir de las enseñanzas del documento D3 que al reemplazar uno de los átomos de nitrógeno del anillo central por un carbono, y simultáneamente introducir un segundo ciclo fusionado a la piridinona resultante, la actividad del compuesto como inhibidor de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> se mantendrían.**

Como se señaló para el documento D1, no hay sugerencia en el documento D3 acerca de la posibilidad de hacer cambios sobre la estructura principal de la molécula sin que se afecte la actividad inhibitoria de la misma y con ello su utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis.



**Compuestos de la presente  
solicitud**



**Compuestos de D3**

Finalmente, me permito manifestar que los argumentos anteriormente expuestos demuestran que **la persona versada en la materia, frente al problema de proveer nuevos compuestos para el tratamiento de la aterosclerosis, no podría llegar de manera obvia al objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de los documentos citados.**

Es evidente que no existe en el estado de la técnica más próximo (D1 y D3) sugerencia alguna sobre el hecho que los compuestos que contienen un anillo de **piridinona** sustituido en las posiciones 1 y 2 del anillo y que contienen otro anillo fusionado en las posiciones 5 y 6, tal como los considerados en la presente solicitud, puedan actuar como inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> y con ello ser útiles para el tratamiento de la aterosclerosis. Por esta razón, solicito al Señor Examinador dar por respondida la objeción de supuesta falta de nivel inventivo de la presente invención y en su lugar declarar que **tal y como está redactada, la misma cuenta con nivel inventivo cuando se compara contra su estado del arte mas cercano y cumple por ello con los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.**

6. **Conclusión**

Como conclusión me permito manifestar que los argumentos técnicos anteriormente expuestos mostraron que el capítulo reivindicatorio es suficientemente claro para describir el objeto de la presente invención. Teniendo este hecho en consideración y, sumado a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, se superan completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador.

Por otra parte el análisis realizado de las anterioridades citadas demostró de manera incontrovertible, que **la persona versada en la materia no podría llegar de forma obvia a los derivados de piridinona** objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de los documentos citados; teniendo la solicitud en estudio, por tanto, nivel inventivo frente a dichos documentos.

7. Anexo me permito presentar:

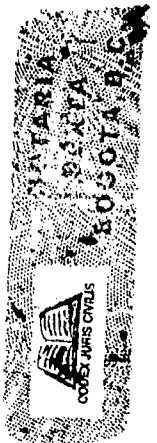
- (a) Recibo número 08-10.977, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

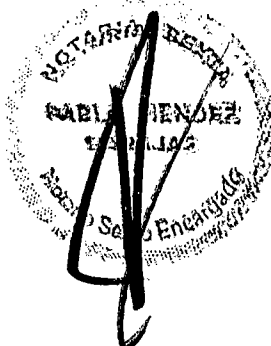
Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215  
Código 231

**NOTARIA S E X T A DE BOGOTA**  
**RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**  
Bogotá, D.C. **11 FEB 2008**  
Ante mi **PABLO MENDEZ BARAJAS**  
**NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA**  
Comparecieron:   
quien(es) exhibió(n) el/los documento(s) **39690713**  
**53215**  
y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y  
que el contenido del mismo es cierto. En constan-  
cia se firma esta diligencia.



  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



167  
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695- -00009-0000

Fecha: 2008-02-11 16:22:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 10,977  
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLORED A Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2660849  | 11/02/2008 | 4,643,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

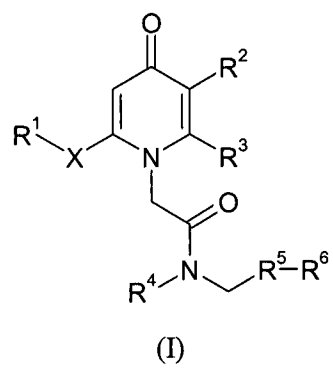
| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 103,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 103,000.00  |

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en el que:

$R^1$  es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo  $C_{(1-6)}$ , alcoxi  $C_{(1-6)}$ , alquiltio  $C_{(1-6)}$ , hidroxí, halógeno, CN, mono a perfluoroalquilo  $C_{(1-4)}$ , mono a perfluoro-alcoxi $C_{(1-4)}$ arilo, y arilalquilo  $C_{(1-4)}$ ;

$R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5- o 6-miembros; o

$R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo benzo o heteroarílico condensado, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo  $C_{(1-4)}$ , ciano, alcoxi $C_{(1-3)}$ -alquilo $C_{(1-3)}$ , alcoxi  $C_{(1-4)}$ , o alquil $C_{(1-4)}$ tio, o mono a perfluoroalquilo  $C_{(1-4)}$ ;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{(1-6)}$  que puede estar sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno,  $OR^7$ ,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^7COR^8$ , mono- o di-(hidroxialquil $C_{(1-6)}$ )amino y N-hidroxialquil $C_{(1-6)}$ -N-alquil $C_{(1-6)}$ amino; o

$R^4$  es Het-alquilo $C_{(0-4)}$  en el que Het es un anillo heterociclilo de 5- a 7-miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y en el que N puede estar sustituido con  $COR^7$ ,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$ , o alquilo  $C_{(1-6)}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno,  $OR^7$ ,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$  o  $NR^9R^{10}$ , por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo;

$R^5$  es un arilo o un anillo heteroarílico que contiene 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de

69

alquilo C<sub>(1-6)</sub>, alcoxi C<sub>(1-6)</sub>, alquilC<sub>(1-6)</sub>tio, arilalcoxiC<sub>(1-6)</sub>, hidroxí, halógeno, CN, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, mono a perfluoroalquilo C<sub>(1-4)</sub> y mono a perfluoroalcoxi C<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>6</sup> es un arilo o un anillo heteroarílico que contiene 5 o 6 átomos que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C<sub>(1-6)</sub>, alcoxi C<sub>(1-6)</sub>, alquilC<sub>(1-6)</sub>tio, alquilC<sub>(1-6)</sub>sulfonilo, arilalcoxiC<sub>(1-6)</sub>, hidroxí, halógeno, CN, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, mono a perfluoroalquilo C<sub>(1-4)</sub> y mono a perfluoroalcoxiC<sub>(1-4)</sub>, o alquilo C<sub>(5-10)</sub>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>(1-12)</sub>, por ejemplo alquilo C<sub>(1-4)</sub> (v.g. metilo o etilo);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> que pueden ser iguales o diferentes se seleccionan cada uno de hidrógeno, o alquilo C<sub>(1-12)</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5- a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxí, oxo, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilC<sub>(1-4)</sub>carboxi, arilo, v.g. fenilo, o aralquilo, v.g. bencilo, por ejemplo, morfolina o piperazina; y

X es metilo y etilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O en las que n es 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>(1-6)</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>(1-6)</sub>.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo de tiazolilo condensado sustituido con metilo, o un anillo carbocíclico condensado de 5-miembros o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado.

4. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> es fenilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con trifluorometilo o etilo en la posición 4.

7. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman un 4-(fenil)fenilo o un sustituyente 2-(fenil) piridinilo en el que el anillo fenílico alejado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

8. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que X es metilo, etilo o  $CH_2S$ .

9. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^1$  es fenilo sustituido con 2,3-difluoro;  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo condensado carbocíclico de 5-miembros (ciclopentenilo), o es un anillo benzo o pirido condensado;  $R^4$  es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo;  $R^5$  es fenilo;  $R^6$  es fenilo sustituido con etilo o trifluorometilo en la posición 4; y X es  $CH_2S$ .

10. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R^1$  es fenilo sustituido con 2,3-difluoro;  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo tiazolilo condensado sustituido con metilo, o un anillo benzo o pirido condensado;  $R^4$  es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo;  $R^5$  es fenilo;  $R^6$  es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4; y X es  $(CH_2)_2$ .

11. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R^1$  es fenilo sustituido con 2,3-difluoro;  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo benzo o pirido condensado;  $R^4$  es 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo;  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo en el que el anillo fenílico alejado está sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4; y X es  $CH_2S$  o  $(CH_2)_2$ .

12. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, el cual es:

- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- • Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

- 2 • Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- 9 • Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- 10 • Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7*H*-tiazolo[4,5-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de (±)*N*-(1-etilpirrolidin-3-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de (±)*N*-(1-etilpirrolidin-3-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- 14 • Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Mono paratoluensulfonato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Monohidrocloruro de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- 20 • Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(3-clorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-pirrolidin-1-iletal)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

- Bitartrato de *N*-(2-piperidin-1-ilet)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-2-metil-7-oxo-7*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-tieno[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-pirrolidin-1-ilet)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2,3-difluorofenil)etil]-2-metil-4-oxo-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-ilmetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(3-dietilaminopropil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(3-dietilaminopropil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2,3-difluorobenciltio)-7-oxo-7*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[5-(2,3-difluorofenil)etil]-2-metil-7-oxo-7*H*-tiazolo[4,5-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-isopropilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-isopropilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-metilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-metilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

- (183)
- Bitartrato de *N*-(1-ethoxycarbonilmetilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - 60 • Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(3',4'-dimetilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(3',4'-difluorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-tieno-[2,3-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2,3-difluorobenciltio)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-etil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-isopropil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7*H*-tiazolo[4,5-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7*H*-tiazolo[4,5-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-2,7-dihidropirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-7-oxo-1,7-dihidropirazolo[4,3-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

- 174
- Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-tetrametilenepiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - 90 • Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - *N*-(1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - 92 • Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-(2-metoxietil)-4-oxo-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - 94 • Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[4-oxo-2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida ;
  - Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - 102 • Bitartrato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Bitartrato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - Trifluoroacetato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

- 175
- *N*-(2-etilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - *N*-(2-etilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida; o
  - Bitartrato de *N*-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de

- ✓ *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida; o
  - ✓ *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

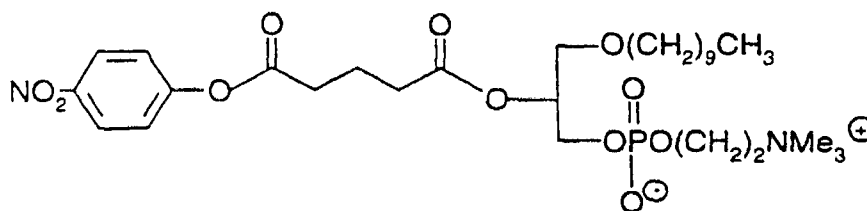
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es

- ✓ *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
  - ✓ *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
- y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**Biological Data****1. Screen for Lp-PLA<sub>2</sub> inhibition.**

- 5 Enzyme activity was determined by measuring the rate of turnover of the artificial substrate (A) at 37 °C in 50mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulphonic acid) buffer containing 150mM NaCl, pH 7.4.



10

(A)

- Assays were performed in 96 well titre plates.  
Recombinant LpPLA<sub>2</sub> was purified to homogeneity from baculovirus infected Sf9 cells, using a zinc chelating column, blue sepharose affinity chromatography and an anion exchange column. Following purification and ultrafiltration, the enzyme was stored at 6mg/ml at 4°C. Assay plates of compound or vehicle plus buffer were set up using automated robotics to a volume of 170µl. The reaction was initiated by the addition of 20µl of 10x substrate (A) to give a final substrate concentration of 20µM and 10 µl of diluted enzyme to a final 0.2nM LpPLA<sub>2</sub>.
- 20 The reaction was followed at 405 nm and 37 °C for 20 minutes using a plate reader with automatic mixing. The rate of reaction was measured as the rate of change of absorbance.

**Results**

- 25 The compounds described in the above Examples were tested as hereinbefore described and were found to have IC<sub>50</sub> values in the range 0.0001 to 60 µM.



US005519024A

**United States Patent** [19]

**Miyake et al.**

[11] **Patent Number:** **5,519,024**

[45] **Date of Patent:** **May 21, 1996**

[54] **QUINOLONECARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES AND THEIR USE**

[75] Inventors: **Akio Miyake**, Hirakata; **Masahira  
Nakamura**, Kashiba; **Hideto Fukushi**,  
Osaka, all of Japan

[73] Assignee: **Takeda Chemical Industries, Ltd.**,  
Osaka, Japan

[21] Appl. No.: **207,091**

[22] Filed: **Mar. 8, 1994**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Mar. 9, 1993 [JP] Japan ..... 5-047917

[51] Int. Cl.<sup>6</sup> ..... **C07D 417/04**; **C07D 417/06**;  
**A61K 31/495**

[52] U.S. Cl. .... **514/254**; **514/312**; **540/575**;  
**544/324**; **544/349**; **544/350**; **544/363**; **546/113**;  
**546/114**; **546/156**

[58] Field of Search ..... **546/156**, **113**,  
**546/114**; **544/363**, **324**, **349**, **350**; **514/312**,  
**254**; **540/575**

[56] **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,039,805 8/1991 Alig et al. .... 546/224  
5,258,510 11/1993 Ogawa et al. .... 540/476

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

0181521 5/1986 European Pat. Off. .  
0372486 6/1990 European Pat. Off. .

**OTHER PUBLICATIONS**

Patent Abstracts of Japan, vol. 11, No. 101, Mar. 31, 1987  
(C-413) corresponding to JP-A-61 251 667 (Nov. 6, 1986)  
Patent Abstracts of Japan, vol. 14, No. 443, Sep. 21, 1990  
(C-0762) corresponding to JP-A-02 174 797 (Jul. 6, 1990).  
Domagala et. al., J. Med Chem. 31, pp. 991-1001 (1988).  
Izzo et. al., J. Heterocyclic Chem. 25, pp. 289-295 (1988).  
Chemical Abstracts, 114:206981 (1990).  
Chemical Abstracts, 112:210528 (1989).

*Primary Examiner*—Bernard Dentz  
*Attorney, Agent, or Firm*—Wendroth, Lind & Ponack

[57] **ABSTRACT**

A composition comprises a 1,7-disubstituted-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid or 1,7-disubstituted-4-oxo-3-naphthyridinecarboxylic acid derivative which is useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for peripheral arterial obstruction, acute myocardial infarction, an antitumor agent, and as a prophylactic and/or therapeutic agent for osteoporosis.

**14 Claims, No Drawings**

QUINOLONECARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVES AND THEIR USE

The present invention relates to an animal cell adhesion inhibitory composition which comprises a 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid or 4-oxo-3-naphthyridinecarboxylic acid derivative possessing cell adhesion inhibitory activity, a novel 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivative and a method of production thereof.

The present invention is generally directed to the regulation or inhibition of cell adhesion to provide a therapeutic agent for various diseases.

Factors associated with animal cell adhesion to extracellular substrates include fibronectin, vitronectin, osteopontin, collagen, thrombospondin, fibrinogen and the von Willibrand factor. These proteins contain the tripeptide -Arg-Gly-Asp- as a cell recognition site. This tripeptide is recognized by at least one protein belonging to the category of receptor integrin, a hetero-dimer protein consisting of two membrane-bound subunits [E. Ruoslahti and M.D. Pierschbacher, Science, 238,491 (1987)].

Structurally related integrin receptors which recognize the amino acid sequence -Arg-Gly-Asp- are known to be expressed in platelet extracellular surface glycoprotein GPIIb/IIIa, endothelial cells, leukocytes, lymphocytes, monocytes and granulocyte. Any compound having the amino acid sequence -Arg-Gly-Asp- competitively binds to cell adhesion factor adherent site to inhibit the binding of the cell adhesion factor. Such cell adhesion inhibitors include H-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-OH (SEQ ID NO. 1).

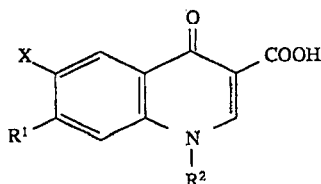
Upon vascular vessel damage, platelets are activated by vascular endothelial collagen etc., resulting in fibrinogen binding thereto, i.e., platelet aggregation, leading to thrombosis. The platelet-fibrinogen interaction is mediated by GPIIb/IIIa, an important aspect of platelet aggregation. Cell adhesion inhibitors are capable of inhibiting platelet aggregation caused by platelet aggregation inducers, such as thrombin, epinephrine, ADP and collagen.

Also, cell adhesion inhibitors are expected to serve as drugs to suppress cancerous cell metastasis (inhibition of adhesive fixation at metastatic site).

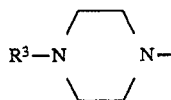
Conventional cell adhesion inhibitors include linear or cyclic peptides containing the amino acid sequence -Arg-Gly-Asp- [e.g., Journal of Biochemistry, 262, 17294 (1987); Japanese Patent Unexamined Publication No. 174797/1990].

On the other hand, some quinolonecarboxylic acid compounds are commercially available as useful antimicrobial agents, but their cell adhesion inhibitory action is unknown.

Japanese Patent Unexamined Publication No. 251667/1986 describes that a benzoheterocyclic compound of the following formula or a salt thereof possesses an antibacterial activity, but discloses no cell adhesion inhibitory activity.

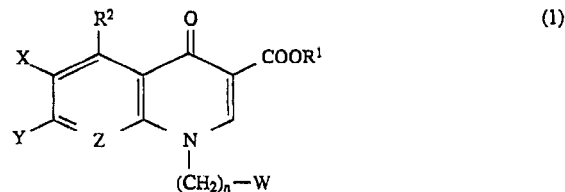


wherein R<sup>1</sup> is a halogen, a group



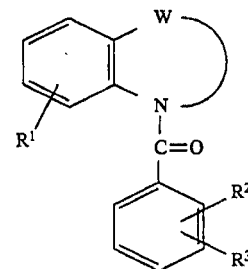
(R<sup>3</sup> is H or a lower alkyl group) or 1-pyrrolidyl which may have amino, a lower alkylamino or an amino-lower alkyl as a substituent on thienyl ring); R<sup>2</sup> is thienyl which may have a halogen or a lower alkyl as a substituent on thienyl ring, thiazolyl, pyridyl which may have oxo as a substituent on pyridyl ring, pyrrolyl, furyl-lower alkyl, pyridyl-lower alkyl or morpholino; and X is a halogen.

Also, WO93/13091 describes that a quinolone derivative represented by the following formula (1) or a salt thereof possesses an antibacterial activity, but discloses no cell adhesion inhibitory activity.

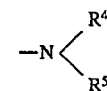


wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or a protective group; R<sup>2</sup> represents hydrogen, halogen or lower alkyl; X represents hydrogen or halogen; Y represents halogen, optionally substituted cyclic amino, optionally substituted lower cycloalkenyl, or R<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A— wherein R<sup>3</sup> represents hydrogen or optionally substituted amino, A represents oxygen or sulfur, and m represents a number of 0 to 3; Z represents nitrogen or C—R<sup>4</sup> wherein R<sup>4</sup> represents hydrogen or halogen; W represents an optionally substituted five-membered heterocyclic group having three or more heteroatoms among which at least two are nitrogen; and n represents a number of 0 to 2.

Further, U.S. Pat. No. 5,258,510 corresponding to Japanese Patent Unexamined Publication No. 154765/1992 describes a benzoheterocyclic compound represented by the following formula that possesses vasopressin antagonistic activity and serves well as a platelet agglutination inhibitor etc., but discloses no cell adhesion inhibitory activity.



wherein R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or the like; R<sup>3</sup> represents a group

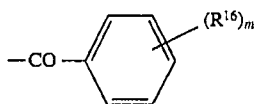


or the like; R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom or the like;

5,519,024

3

R<sup>5</sup> represents a group



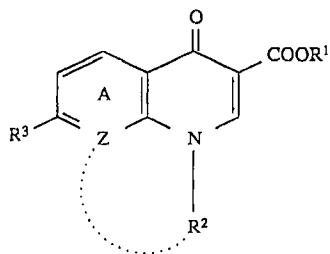
(R<sup>16</sup> represents a halogen atom or the like; m represents 0 to 3); W represents a group  $-(CH_2)_p-$  (p represents an integer from 3 to 5) or a group  $-CH=CH(CH_2)_q-$  (q represents 1 to 3), and each of the groups  $-(CH_2)_p-$  and  $-CH=CH(CH_2)_q-$  may be substituted with a carboxyl group, an oxo group or another substituent.

Conventional peptide derivatives of cell adhesion inhibitors are not sufficiently potent, nor do they meet the requirement of oral absorbability. In addition, these peptide derivatives undergo hydrolysis by enzymes such as aminopeptidase, carboxypeptidase and various endopeptidases, e.g., serine protease, so that they lack stability in solutions and living bodies where such enzymes are present. With this feature, they are not satisfactory for pharmaceutical use. Accordingly, there is a need for the development of a cell adhesion inhibitor satisfactory for pharmaceutical use.

In an attempt to solve the above problems, the present inventors investigated in search for a new non-peptide cell adhesion inhibitor, and found that a compound having 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid or 4-oxo-3-naphthyridinecarboxylic acid with substituents at 1- and 7-positions as the base structure exhibits cell adhesion inhibiting action, an unexpected action totally different from antimicrobial or vasopressin antagonizing action, irrespective of types of 1- and 7-substituents and presence or absence or kind of substituents at other positions. The inventors made further investigation based on this finding, and developed the present invention.

Accordingly, the present invention relates to:

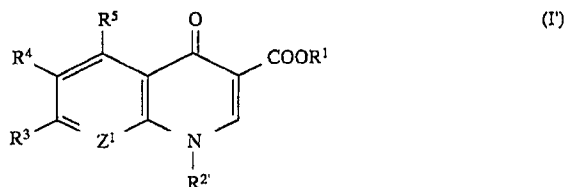
- (1) a cell adhesion inhibitory composition which comprises a 1,7-disubstituted-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid or 1,7-disubstituted-4-oxo-3-naphthyridinecarboxylic acid derivative,
- (2) a cell adhesion inhibitory composition as described above in (1) which comprises a compound of the formula:



wherein Z is CH or N; R<sup>1</sup> is hydrogen or a carboxyl protecting group; R<sup>2</sup> is an organic group or may bind together with the carbon atom of the group CH for Z to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring which may contain nitrogen, oxygen and/or sulfur atom(s); R<sup>3</sup> is an organic group; and ring A is optionally further substituted, or a salt thereof,

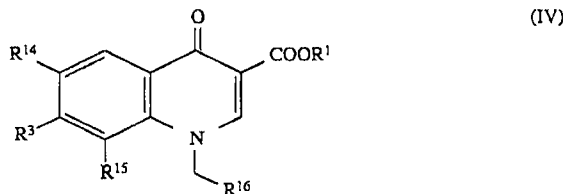
4

- (3) a cell adhesion inhibitory composition as described above in (1), which comprises a compound of the formula:



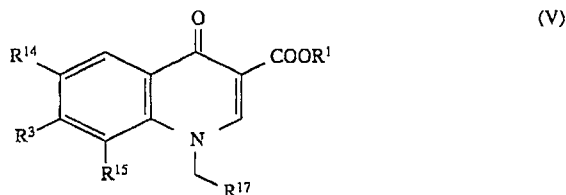
wherein Z<sup>1</sup> is CX where X is a halogen atom, cyano, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a lower alkylthio group or N; R<sup>2</sup> is an organic group; R<sup>4</sup> is hydrogen or a halogen atom; R<sup>5</sup> is hydrogen, a halogen atom, a lower alkoxy group, amino or a lower alkylamino group; and the other symbols have the same definitions as above, or a salt thereof,

- (4) a compound of the formula:



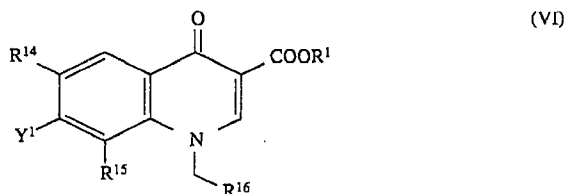
wherein R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> are hydrogen or a halogen atom; and R<sup>16</sup> is an optionally substituted 2-thiazolyl group; and the other symbols are as defined above or a salt thereof,

- (5) a compound of the formula:



wherein R<sup>17</sup> is an optionally substituted phenyl group; and the other symbols are as defined above or a salt thereof,

- (6) a method for producing a compound (IV) or a salt thereof, which comprises reacting a compound of the formula:



wherein Y<sup>1</sup> is a halogen atom and the other symbols are as defined above or a salt thereof with a compound of the formula

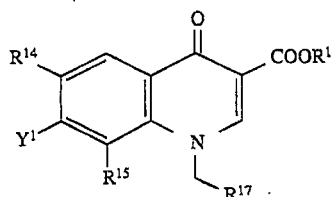


wherein R<sup>3</sup> is as defined above or a salt thereof,

- (7) a method for producing a compound (V) or a salt thereof, which comprises reacting a compound of the formula:

5,519,024

5



wherein each symbol is as defined above or a salt thereof with a compound (III) or a salt thereof, etc.

In the above formulas, Z represents CH or N; R<sup>1</sup> represents hydrogen or a carboxyl protecting group.

The carboxyl protecting group for R<sup>1</sup> is a carboxylic acid ester residue which cleaves relatively easily to form the corresponding free carboxyl group.

This carboxyl protecting group is exemplified by ester-forming protecting groups such as C<sub>1-6</sub> alkyl groups (e.g., methyl, ethyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, benzyloxymethyl, tert-butyl, benzyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, o-nitrobenzyl, benzhydryl, trityl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-trimethylsilyl ethyl) or C<sub>2-6</sub> alkenyl groups (e.g., allyl) which may be substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a C<sub>1-4</sub> alkoxy group, benzyloxy, phenyl, nitro, a halogen atoms and silyl; and protecting groups which form a silyl ester such as C<sub>1-6</sub> alkylsilyl ester, phenylsilyl ester (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, isopropyl dimethylsilyl and dimethylphenylsilyl).

Other preferable examples of carboxyl protecting groups are those which form an ester which acts as a prodrug in vivo, including substituted C<sub>1-4</sub> alkyl groups such as 3-phthalidyl, (2-oxo-5-methyl-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, acetoxymethyl, 1-acetoxyethyl, pivaloyloxymethyl, isopropoxycarbonyloxyethyl, 1-isopropoxycarbonyloxyethyl, 1-cyclopentylloxycarbonyloxyethyl and 1-cyclohexylloxycarbonyloxyethyl.

With respect to the above formulas, R<sup>2</sup> represents an organic group and may bind together with the carbon atom of the group CH for Z to form a 5- to 7-membered ring which may contain nitrogen, oxygen and/or sulfur atom(s) and which may be substituted. The organic group for R<sup>2</sup> is exemplified by an optionally substituted hydrocarbon, heterocyclic, alkoxy and amino group.

The hydrocarbon group as the organic group for R<sup>2</sup> is exemplified by lower alkyl groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, cycloalkyl groups which may be condensed with a benzene ring, cycloalkenyl groups, aryl groups and aralkyl groups.

The heterocyclic group as the organic group for R<sup>2</sup> and other heterocyclic groups mentioned in the present specification are non-aromatic heterocyclic groups or aromatic heterocyclic groups.

Preferable non-aromatic heterocyclic groups include 4- to 6-membered non-aromatic heterocyclic groups containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, such as oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidiny, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholiny, thiomorpholiny and piperaziny.

Preferable aromatic heterocyclic groups include 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic groups containing 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl,

6

(VII)

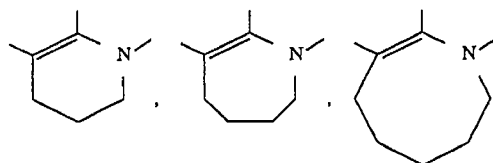
tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and triazinyl, and di- or tri-cyclic aromatic condensed heterocyclic groups containing 1 to 5 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, condensed with 1 or 2 benzene rings or 5- to 6-membered aromatic heterocyclic groups containing 1 to 4 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl,  $\alpha$ -carbolinyl,  $\beta$ -carbolinyl,  $\gamma$ -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, indoliziny, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl and 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl.

The alkoxy group as the organic group for R<sup>2</sup> is exemplified by lower alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, tert-pentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, 1,1-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy and 3,3-dimethylbutoxy, with preference given to methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy and the like.

The hydrocarbon or heterocyclic group as the organic group for R<sup>2</sup> may have one or more, preferably 1 to 3 appropriate substituents exemplified by lower alkyl groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, cycloalkyl groups which may be condensed with a benzene ring, aryl groups, heterocyclic groups, aralkyl groups, amino, N-monosubstituted amino groups, N,N-disubstituted amino groups, 4- to 7-membered cyclic amino groups, amidino, guanidino, acyl groups, carbamoyl, N-monosubstituted carbamoyl groups, N,N-disubstituted carbamoyl groups, sulfamoyl, N-monosubstituted sulfamoyl groups, N,N-disubstituted sulfamoyl groups, carboxyl, lower alkoxy carbonyl groups, hydroxyl, lower alkoxy groups, lower alkenyloxy groups, cycloalkyloxy groups, aralkyloxy groups, aryloxy groups, mercapto, lower alkylthio groups, aralkylthio groups, arylthio groups, sulfo, cyano, azide, nitro, nitroso and halogen atoms.

The alkoxy group or amino group as the organic group for R<sup>2</sup> may be substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkenyl groups, cycloalkyl groups which may be condensed with a benzene ring, aryl groups, aralkyl groups, acyl groups, the heterocyclic groups specified above for the organic group for R<sup>2</sup> and the like.

Also, R<sup>2</sup> may bind together with the carbon atom of the group CH for Z, to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring which may contain nitrogen, oxygen and/or sulfur atom(s). The 5- to 7-membered ring is exemplified by the following:



4-oxo-1-phenyl-3-quinolinecarboxylic acid, 7-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-8-nitro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, 6,7-difluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, 6-chloro-7-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (European Patent Publication No. 131,839), 6-chloro-7-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (European Patent Publication No. 131,839), 6,7,8-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (European Patent Publication No. 154,780), 6,7,8-trifluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (European Patent Publication No. 154,780), 7-chloro-1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1-vinyl-3-quinolinecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, 5-amino-1-cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid.

The compound (VI) or (VII) or a salt thereof used as the starting compound can be produced by a known method, for example, the method described in *J. Med. Chem.*, 11,160 (1968), or *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 1022 (1985), or methods analogous thereto.

The cell adhesion inhibitory composition of the present invention may be used in the form of the compound (I) or a salt thereof as such, or may be mixed with a pharmacologically acceptable carrier.

Pharmacologically acceptable carriers are various organic or inorganic carrier substances in common use as pharmaceutical materials, including excipients, lubricants, binders and disintegrating agents, solvents, dissolution aids, suspending agents, isotonicizing agents, buffers and soothing agents added as appropriate. Other pharmaceutical additives such as preservatives, antioxidants, coloring agents and sweetening agents may be used as necessary. Preferable excipients include lactose, sucrose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose and light silicic anhydride. Preferable lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, talc and colloidal silica. Preferable binders include crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone. Preferable disintegrating agents include starch, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, cross-carmellose sodium and carboxymethyl starch sodium. Preferable solvents include water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil and corn oil. Preferable dissolution aids include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tri-aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate. Preferable suspending agents include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride and monostearic glycerol, and hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. Preferable isotonicizing agents include sodium chloride, glycerol and D-mannitol. Preferable buffers include buffer solutions of phosphates, acetates, carbonates and citrates. Preferable soothing agents include benzyl alcohol. Preferable preservatives

include p-oxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid and sorbic acid. Preferable antioxidants include sulfites and ascorbic acid.

The cell adhesion inhibitory composition of the present invention can be used in various dosage forms such as tablets, lacquered tablets, sugar-coated tablets, hard or soft gelatin capsules, solutions, emulsions, suspensions, suppositories, sprays and injections.

To prepare tablets, lacquered tablets, sugar-coated tablets or hard gelatin capsules, the compound (I) or a salt thereof may be mixed with pharmaceutically inert inorganic or organic excipients such as lactose, corn starch or derivatives thereof, talc and stearic acid or salts thereof. Appropriate excipients for soft gelatin capsules include vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols. However, as long as the nature of the compound (I) or a salt thereof permits, no excipients are necessary to prepare soft gelatin capsules.

To prepare solutions, emulsions, or suspensions, the compound (I) or a salt thereof may be mixed with appropriate excipients such as water, polyol, sucrose, invert sugar and glucose.

To prepare suppositories, the compound (I) or a salt thereof may be mixed with natural or artificially hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols.

To prepare sprays, the compound (I) or a salt thereof may be mixed with spraying agents such as dimethyl ether.

To prepare injections, the compound (I) or a salt thereof may be mixed with water, alcohol, polyol, glycerol or vegetable oil.

These preparations can be produced by conventional methods using an appropriate amount (preferably about 10 to 100 w/w % relative to the preparation) of the compound (I) or a salt thereof.

The inventive preparation thus obtained is weakly toxic and exhibits various forms of cell adhesion inhibition such as inhibition of binding of fibrinogen, fibronectin and von Willebrand factor to platelet fibrinogen receptor (glycoprotein IIb/IIIa), and inhibition of binding of these and other sticky proteins such as vitronectin, collagen and laminin to receptors on the surface of various types of cells.

With these features, the cell adhesion inhibitory composition of the present invention affects cell-cell interaction and cell-matrix interaction, interfering with platelet thrombosis, in particular. The cell adhesion inhibitory composition of the present invention can therefore be used to treat or prevent peripheral arterial obstruction, acute myocardial infarction (AMI), deep venous thrombosis, pulmonary embolism, dissecting aneurysms, transient ischemic attack (TIA), cerebral stroke and other obstructive disorders, instable angina pectoris, diffuse intravascular clotting (DIC), sepsis, surgical or infectious shock, postoperative or postpartum traumas, plastic surgery for various arteries, cardiopulmonary and coronary bypass surgery, incompatible blood transfusion, early malarialysis, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), asthma, acute or chronic renal diseases and diabetes mellitus, inflammations, arteriosclerosis, hemolytic uremic syndrome (HUS), symmetric peripheral necrosis, decubitus and organ graft rejection in mammals, including humans.

The cell adhesion inhibitory composition of the present invention can also be used to enhance the action of thrombolytic agents, to prevent reobstruction after PTCR (percutaneous transluminal coronary reconstruction) or PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), to prevent thrombocytopenia due to dialysis, and to prevent heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis by artificial