

308 to

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03064409 00000005

Folios: 10

Fecha (RND): 2006-03-15 10:23:50

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 329 COMPLETAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una Solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre

**SANOFI-AVENTIS
DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección

Brüningstrasse 50

Teléfono

Fax

E-Mail

Domicilio

FRANKFURT AM MAIN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

CC

NIT

CE

Otro

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre

LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección

**Cra 11ª No 94-78 Oficina 308
Bogotá, D C, Colombia**

Teléfono

6161948

Fax

6163976

E-Mail

IDENTIFICACIÓN

CC

NIT

C.E

Otro

Número

2 930.616

TP **2698**

4

Numero de Expediente

03 068409

+

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada.

Que se tenga en cuenta el cambio de nombre

de la sociedad **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**, domiciliada en **Frankfurt am Main, Alemania**,
por el de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**, domiciliada en **Frankfurt am Main, Alemania**, en
relación con la solicitud de patente referente a **INDANIL AMINAS ACILADAS Y SU USO COMO FÁRMACOS**.

En consecuencia, el trámite de esta solicitud de patente se debe continuar a nombre de la sociedad **SANOFI-AVENTIS
DEUTSCHLAND GMBH**

6

Comprobante de pago No. **06 - 17,492**

Fecha: **Marzo 6 de 2006**

7

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ El poder con que obro Se encuentra en el Expediente No **05 096625**

☒ Los documentos de cambio de nombre respectivos

8

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA



CC

2 930 616 Bogotá

TP

2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

309

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 17,492
FECHA : MARZO 6 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03066489 00000005 Folios: 18
Fecha (AMD): 2006-03-15 10:23:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 329 COMPLEME
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48485284	28/02/2006	6,555,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

Ref- 54 909

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

-> Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift ->

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	4	Problem	a) Rechtsform, Register, Sitzung oder Geschäftsführung b) Sonstige Rechtsverhältnisse	7
1	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	2	3	4	5	7
1	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	2	3	4	5	7
1	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen c) Gegenstand des Unternehmens	2	3	4	5	7

El Notario Cuarta del Circulo de
Bogotá haas enmendado el
copie catinido en el original de un
documento que se le ha
13.10.2006
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift.

[illegible]

374

7
374

-> Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift ->

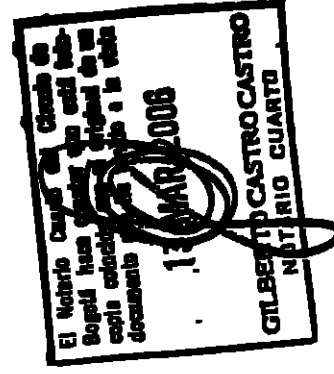
Nr. der Zeichnung	1. Name 1.1. Name, Matrikelnummer, Geburtsdatum, Geburtsort 1.2. Gegenstand des Unternehmens	2. Unterschrift 2.1. Unterschrift	3. Datum 3.1. Datum	4. Inhalt 4.1. Inhalt	5. Problem 5.1. Problem	6. Tag der Unterschrift 6.1. Tag der Unterschrift
1	3		3	4	Dr. Jochen-Joh. Böhmer, Bad Nauheim am Taunus, 19.08.1958 Dr. Rüdiger, Regensburg, Altmühl-Häuslein, 14.07.1953	7
15	Bund-Armee Deutschland GmbH					15.08.2005 Friedrich-Strand 15.08.2005 Anmeldung beim 1951 z. Standard III
16					Dr. Jochen-Joh. Böhmer, Bad Nauheim am Taunus, 19.08.1958 Dr. Rüdiger, Regensburg, Altmühl-Häuslein, 14.07.1953	15.08.2005 Friedrich-Strand 15.08.2005 Anmeldung beim 1951 z. Standard III
17					Dr. Jochen-Joh. Böhmer, Bad Nauheim am Taunus, 19.08.1958 Dr. Rüdiger, Regensburg, Altmühl-Häuslein, 14.07.1953	15.08.2005 Friedrich-Strand 15.08.2005 Anmeldung beim 1951 z. Standard III

1. Unterschrift
1.1. Unterschrift
1.2. Unterschrift
1.3. Unterschrift
1.4. Unterschrift
1.5. Unterschrift
1.6. Unterschrift
1.7. Unterschrift
1.8. Unterschrift
1.9. Unterschrift
1.10. Unterschrift
1.11. Unterschrift
1.12. Unterschrift
1.13. Unterschrift
1.14. Unterschrift
1.15. Unterschrift
1.16. Unterschrift
1.17. Unterschrift
1.18. Unterschrift
1.19. Unterschrift
1.20. Unterschrift
1.21. Unterschrift
1.22. Unterschrift
1.23. Unterschrift
1.24. Unterschrift
1.25. Unterschrift
1.26. Unterschrift
1.27. Unterschrift
1.28. Unterschrift
1.29. Unterschrift
1.30. Unterschrift
1.31. Unterschrift
1.32. Unterschrift
1.33. Unterschrift
1.34. Unterschrift
1.35. Unterschrift
1.36. Unterschrift
1.37. Unterschrift
1.38. Unterschrift
1.39. Unterschrift
1.40. Unterschrift
1.41. Unterschrift
1.42. Unterschrift
1.43. Unterschrift
1.44. Unterschrift
1.45. Unterschrift
1.46. Unterschrift
1.47. Unterschrift
1.48. Unterschrift
1.49. Unterschrift
1.50. Unterschrift
1.51. Unterschrift
1.52. Unterschrift
1.53. Unterschrift
1.54. Unterschrift
1.55. Unterschrift
1.56. Unterschrift
1.57. Unterschrift
1.58. Unterschrift
1.59. Unterschrift
1.60. Unterschrift
1.61. Unterschrift
1.62. Unterschrift
1.63. Unterschrift
1.64. Unterschrift
1.65. Unterschrift
1.66. Unterschrift
1.67. Unterschrift
1.68. Unterschrift
1.69. Unterschrift
1.70. Unterschrift
1.71. Unterschrift
1.72. Unterschrift
1.73. Unterschrift
1.74. Unterschrift
1.75. Unterschrift
1.76. Unterschrift
1.77. Unterschrift
1.78. Unterschrift
1.79. Unterschrift
1.80. Unterschrift
1.81. Unterschrift
1.82. Unterschrift
1.83. Unterschrift
1.84. Unterschrift
1.85. Unterschrift
1.86. Unterschrift
1.87. Unterschrift
1.88. Unterschrift
1.89. Unterschrift
1.90. Unterschrift
1.91. Unterschrift
1.92. Unterschrift
1.93. Unterschrift
1.94. Unterschrift
1.95. Unterschrift
1.96. Unterschrift
1.97. Unterschrift
1.98. Unterschrift
1.99. Unterschrift
1.100. Unterschrift

375
-> Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift

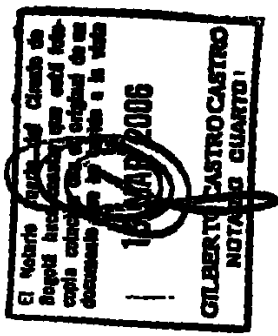
- Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift -						
1 Antragsteller	2 Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenangaben c) Gegenstand des Unternehmens	3 Grund- oder Stammkapital	4 a) Allgemeine Vertretungsbefugnung b) Vertretung, Ladungsbefugnung, geschäftsführende Organe, persönlich haftende Gesellschafter Geschäftsführer, Vertretungsbefugnisse und besondere Vertretungsbefugnisse	5 Prokura	6 a) Rechtsform, Register, Eintragung oder Geschäftsaufführung b) Sonstige Rechtsverhältnisse	7 c) Tag der Eintragung d) Bemerkungen

Frankfurt am Main, 11.10.2008
Der Ausdruck besagt den Inhalt des Handelsregisters
Ausdruck des Handelsregisters
Unterzeichnet von der Geschäftsstelle



375

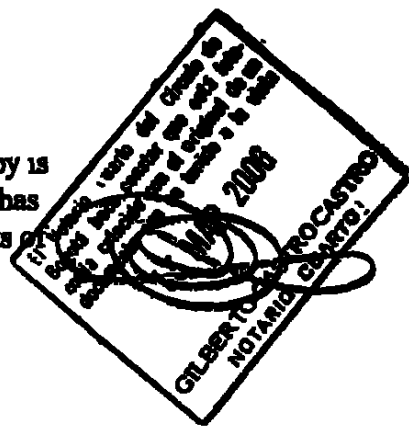
316



317

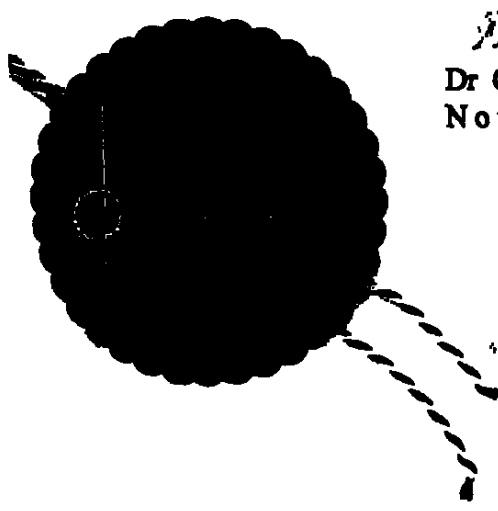
Die wörtliche Übereinstimmung der vorstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden beglaubigten Abschrift beglaubige ich hiermit. Die Abschrift besteht aus 7 Blättern

I herewith certify that the foregoing copy is a true copy of the certified copy which has been presented to me The copy consists of 7 sheets



Frankfurt am Main, 21 Oktober 2005

Frankfurt am Main, 21 October, 2005



Dr Oleg de Lousanoff
Notar



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Dr de Lousanoff
- 3 in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

Bestätigt

- 5 In Frankfurt/Main
- 6 am 26.10.05
- 7 durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
- 8 unter Nr. 91 Ea A 8466
- 9 Siegel/Stempel
- 10 Unterschrift



Frank
I.V. Franke

318

Registro Comercial B

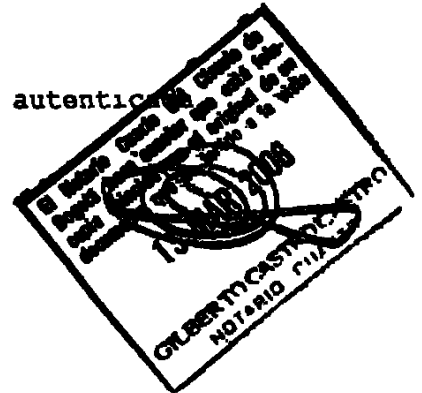
Juzgado Municipal de Frankfurt am Main

Número de la compañía: HRB 40661

Esta impresión no se firma y es válida como copia auténtica

Impresión Oficial

Copia del 11.10 2005 9.39



Entrada No. 1:

Razón social. Aventis Pharma Deutschland GmbH

Domicilio: Frankfurt am Main

Objeto de la empresa:

- a) la producción de productos farmacéuticos en Alemania;
- b) el mercadeo y la venta de productos farmacéuticos,
- c) el desarrollo de productos farmacéuticos y la investigación en este campo

Capital social o nominal: 5.201.000,00 EUROS

Reglamentación general de representación:

La sociedad tiene por lo menos dos gerentes.

La sociedad es representada por dos gerentes o por un gerente conjuntamente con un apoderado.

Gerentes:

Dr. Meier, Heinz-Werner, Matemático Diplomado, Mannheim

Kohl, Dieter, Ingeniero Económico Diplomado, Idstein

Dr. Wess, Günther, Químico Diplomado, Erlensee

Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02.1951Zündorf, Peter, Colonia, *10.12.1956

Apoderados:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Bender, Stefan, Eppstein, *02.09.1960

Walter, Ralf, Langen (Hessen), *26.12.1957

Dr. Götter, Dieter, Wiesbaden

Dambacher, Erich, Niedernhausen

Raimann, Axel, Kelkheim,

Dr. Schmiedel, Rainer, Kelkheim

Dr. Christiansen, Christian-P, Frankfurt am Main

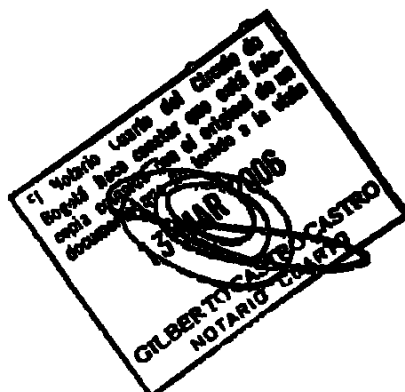
Dr. Fleischmann, Klaus, Eschborn

Dr. Richard, Frank, Krinberg im Taunus,

Preislinger, Richard, Hofheim am Taunus

319

Bergmann, Jürgen, Großkrotzenburg
 Schäfer, Manfred, Flörsheim am Main,
 Willems, Arnold, Bad Camberg
 Arnold, Kurt Jakob, Niederdorffelden
 Dr. Kramer, Werner, Mainz,
 Dr. Rösner, Manfred, Eppstein
 Prf. Schölken, Bernward, Kelkheim
 Senft, Mario, Kelkheim
 Szymoniak, Roland, Kelkheim
 Fuchs, Brigitte, Hofheim am Taunus
 Dr. Kirschbaum, Bernd, Mainz, Prof.
 Dr. Selbert, Gerhard, Darmstadt



Dr. Mohr, Roland, Burghaun

Dr. Müller, Werner, Gensingen

Eigenherr, Ekkhard, Kelkheim, *25.07.1952

Dr. Jakobi, Markus, Bad Homburg v.d.Höhe, *23.02.1962

Naumann, Christoph, Königstein im Taunus, *06.05.1955

Dr. Aretz, Werner, Königstein im Taunus, *22.09.1951

Dr. Högn, Thomas, Colonia, *03.11.1944

Dr. Stilz, Hans-Ulrich, Frankfurt am Main, *15.03.1963

Stoppler, Hanfried, Niedernhausen, *04.01.1961

Dr. Milschmann, Manfred Heinrich, *Hofheim am Taunus, *01.12.1949

Dr. Busch, Andreas Eugen, Kelkheim, *26.08.1963

Brinkmann, Stefan Wolfgang, Bad Soden Am Taunus, *10.07.1966

Bieke, Jürgen, Liederbach, *23.06.1954

Dwerhagen, Jost, Frankfurt am Main, *24.11.1946

Dra. Löw, Anita, Nürnberg, *19.03.1953

Marloff, Claudia, Frankfurt am Main, *15.08.1969

Plecher, Renate, Frankfurt am Main, *01.05.1966

Mörler, Manfred, Bad Soden am Taunus, *13.11.1958

Dr. Keuth, Volker, Pulheim, *06.04.1961

Chapell, Alan, Bad Soden am Taunus, *24.02.1949

Dr. Köhler, Michael, Gründau-Rothenbergen, *16.03.1963

Dr. Karkoschka, Urs, Stuttgart, *14.01.1965

Dr. Wirth, Uwe, Kleinostheim, *25.09.1959

Dr. Laux, Reiner, Großholbach, *28.08.1960

Ulrich, Dirck, Kelkheim, *26.11.1966

Dr. Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12.08.1963

Heinl, Angelika, Bad Soden am Taunus, *08.07.1965

Dr. Wein, Elmar-Michael, Niedernhausen, *28.09.1954

Koch, Peter, Pulheim, Stommeln, *15.01.1962

Breault, Giles, Lörrach, *05.07.1956

320

Denizet, Alain, Bad Soden am Taunus, *13.08.1960

Dr. Foersch, Manfred, Hünstteten-Wallrabenstein, *15.09.1945

Dr. Götz, Jürgen, Bad Soden am Taunus, *04.01.1964

Herzog, Ute, Frankfurt am Main, *16.08.1968

Dr. Jamin, Rainer, Frankfurt am Main, *23.05.1949

Dr. Konz, Elmar, Kelkheim, *03.03.1944

Krauß, Manuel, Liederbach, *27.07.1967

Dr. Siewert, Martin, Frankfurt am Main, *23.04.1958

Rauh, Werner, Seligenstadt (Hessen), *15.10.1951

Welt, Gabriele, Gau-Bischofsheim, *14.04.1956

Klein, Dorothea, Kelkheim, *24.04.1961

Schmitt, Michael, Buddenheim, *18.12.1960

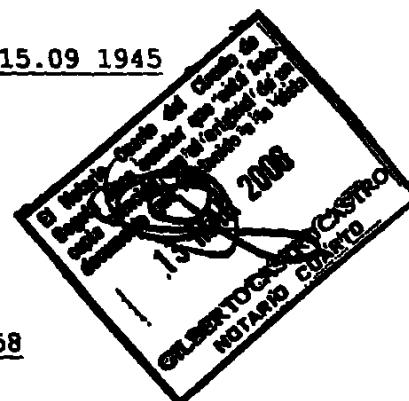
Kammerer, Matthias, Eppstein, *09.09.1966

Dr. Schuster, Peter, Sulzbach, *24.04.1951

Coenenberg, Oliver, Frankfurt am Main, *26.05.1968

Wiese, Carsten, Taunusstein, *16.02.1961

Patel, Meera, Berlin, 24.12.1964



Condiciones legales:

a) Sociedad con responsabilidad limitada

Contrato de sociedad del 30.10.1995 modificado por última vez el 08.07.2003

b) Entre la sociedad y la compañía Aventis Pharma Holding GmbH (anteriormente llamada Hoechst Marion Roussel Aktiengesellschaft) domiciliada en Frankfurt am Main como empresa dominante se celebró un Contrato de Dominación y Extracción de Ganancias el 15.12.1998, el cual fue aprobado por la asamblea de socios mediante resolución el 15.12.1998.

La sociedad tiene un consejo de vigilancia.

Fecha de la entrada y firma: 16.12.2004 Drescher

Observaciones:

Fecha de la primera entrada: 14.11.1995

Esta hoja ha sido redactada de nuevo para su continuación mediante procesamiento por medios electrónicos y reemplaza la hoja de registro llevada hasta el presente.

Entrada No. 2:

Apoderados: Ha caducado el poder de Dr. Mohr, Roland, Burghaun

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado

Dr. Enhsen, Alfons, Büttelborn, *22.01.1958

Dr. Kutter, Jürgen, Kelkheim, *18.05.1953

Fecha de la entrada y firma: 20.12.2004 Dinges-Kröl

321

Entrada No. 3:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado
 Bialojahn, Ulf, Wiesbaden, *09.12.1962

Fecha de la entrada y firma: 01.05.2005 Dinges-Kröl

Entrada No. 4:

Apoderados

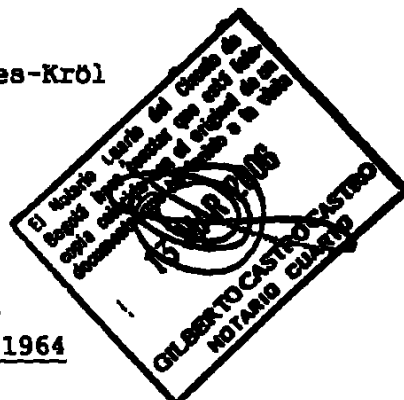
Han caducado los poderes de:

Dr. Christianse, Christian-P, Frankfurt am Main

Dr. Götz, Jürgen, Bad Soden am Taunus, *04.01 1964

Klein, Dorothea, Kelkheim, *24.04 1961

Dr. Högn, Thomas, Colonia, *03.11 1944



Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado

Dr. Hemrich, Hans Thomas, Kelkheim, *25 10.1961

Fecha de la entrada: 28.01.2005 Dinges-Kröl

Entrada No. 5:

Apoderados:

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Dr. Riederer, Heinrich Jacob, Neubiberg, *18.07.1951

Koch, Klaus, Berlin, *23.04.1958

Henn, Miriam, Frankfurt am Main, *03.05.1971

Dr. Kahl, Thomas, Hofheim am Taunus, *27.06.1961

Dewitz, Volker, Frankfurt am Main, *09.09.1950

Dr. Suermondt, Matthias, Berlin, *26.07.1960

Dr. Stanzz, Christian, *Berlin, *16.11.1962

Pulmann, Heinrich, Munich, *11.10.1948

Müller, Hans, Gröbenzell, *08.02.1950

Martins, Yvonne, Puchheim, *28.05 1968

Luck, Fred, Berlin, *10.11.1962

Lange, Wilfried, Berlin, *27.07.1952

Kress, Stephen, Kleinmachnow, *15.11.1956

Dr. Hundt, Ferdinand, *23.04.1949

Hirtz, Christophe, Berlin, *03.12.1965

Dr. Heinemann, Christoph, Frankfurt am Main, *28.12.1969

Haser, Manfred, Berlin, *27.09.1962

Dr. Greive, Heinrich, Sulzbach, *05.06.1958

Dr. Golombowski-Daffner, Sidonie, Echting, *21.09.1964

Döppler, Stephen, Berlin, *23.08.1947

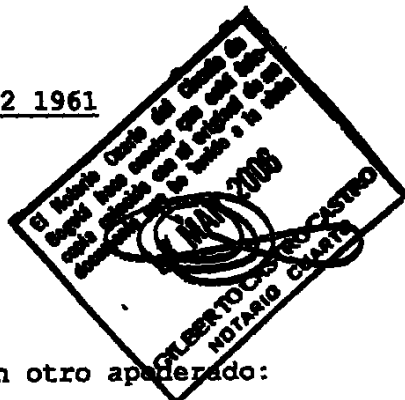
Carels, Jan, Berlin, *26.12 1968

Fecha de la entrada: 18.02.2005 Dinges-Kröl

322

Entrada No. 6:**Apoderados:**Poder caducado: Wiese, Carsten, Taunusstein, *16.02.1961Poder caducado: Dr. Laux, Reiner, *28.08.1960

Fecha de la entrada. 22.02.2005 Berend

**Entrada No. 7:****Apoderados:**

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Dewitz, Volker, Frankfurt am Main, *03.09.1950

Dr. Golombowski-Daffner, Sidonie, *21.09.1964

Fecha de la entrada: 8.02.2005 Berend

Observaciones:

La entrada No. 5 ha sido oficialmente corregida.

Entrada No. 8:**Poderes:**Poder caducado: Brault, Gilles, Lörrach, *05.07.1956

Fecha de la entrada: 04 05.2005 Dinges-Król

Entrada No. 9:**Apoderados:**Poder caducado: Dr. Konz, Elmar, Kelkheim, *03.03.1944

Fecha de la entrada: 11.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 10:**Gerentes:**Ha dejado de ser gerente: Zündorf, Peter, Colonia, *10.12.1956

Nombrado gerente: Dr. Wessely, Jean-Yves, Berlín, *27.05.1951

Fecha de la entrada. 18.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 11:**Apoderados:**

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado

Wirz, Edgar, Berlín, *09.08.1965

Mathes, Karsten, Berlín, *28.02.1969

Dr. Kruse, Dirk, Bad Homburg v.d.H., 06.01.1958

Fecha de la entrada: 28.04.2005 Dinges-Król

Entrada No. 12:**Apoderados:**Poder caducado: Busch, Andreas Eugen, Kelkheim, *26.08.1963

Fecha de la entrada: 30.05.2005 Dinges-Król

323

Entrada No. 13:**Apoderados:**

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Schröder, Kai, Mühlheim am Main, *13 07 1967

Dasse, Thomas, Berlin, *04.08.1968

Dra. Müller-Jakic, Barbara, Bad Soden am Taunus, *02.09.1965

Dra. Rußwurm, Regine, Alsbach-Hähnlein, *14 07.1953

Fecha de la entrada: 16.06.2005 Dinges-Kröl

**Entrada No. 14:**

Razón social: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Contrato de sociedad:

La asamblea de socios del 28.07.2005 resolvió cambiar el Artículo 1 del contrato de sociedad (razón social)

Fecha de la entrada: 01.09.2005 Frink-Zinnhardt

Observaciones:

Inscripción Hoja 160 siguientes Volumen especial III

Entrada No. 15:**Apoderados:**Poder caducado: Dr. Götte, Dieter, Wiesbaden

Fecha de la entrada: 21.09.2005 Leifert

Entrada No. 16:**Gerentes:**Ha dejado de ser gerente: Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02 1951

Ha sido nombrado gerente: Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12.08.1963

Ha sido nombrado gerente: Dr. Siewert, Martin, Kronberg im Taunus, *23.04.1958

Poderes:Han caducado los poderes deDr. Braun, Matthias, Hochheim am Main, *12 08.1963Lange, Wilfried, Berlin, *27.07.1952Dr. Siewert, Martin, Kronberg im Taunus, *23.04.1958

Poder colectivo conjuntamente con un gerente o con otro apoderado:

Bach, Flavia, Bad Homburg, v.d.H., *06 07.1969

Götzfried, Valentin Georg, Marburg, *18.04.1946

Dra. Jordan, Birgit, Hattersheim am Main, *28.06.1956

Dr. Lehnert, Rudolf, Mainz, *28.02.1951

324

Malphettes, Stephane, Berlin, *01.04.1974

Dr. Paci, Harald, *20.04.1967

Fecha de la entrada: 21.09.05 Leifert

Entrada No. 17:

Gerentes:

Gerente: Kohl, Dieter, Idstein, *29.11.1944

Apoderados:

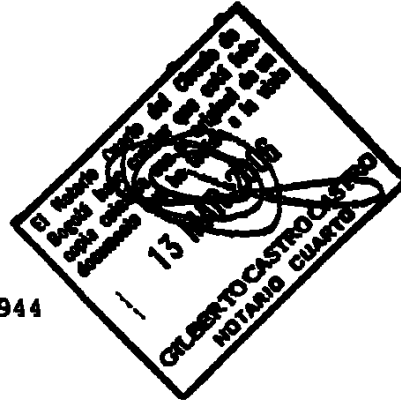
Poderees caducados:

Brinkmann, Stefan Wolfgang, Bad Soden am Taunus, *10.07.1966

Dr. Karkoschka, Urs, Stuttgart, *14.01.1965

Dr. Foersch, Manfred, Hüstetten-Wallrabenstein, *15.09.1945

Fecha de la entrada: 10.10.2005 Dinges-Kröl



Se autentica la concordancia textual de la adjunta fotocopia con la fotocopia autenticada que he tenido a la vista. Dicha fotocopia consta de 7 hojas.

Frankfurt am Main, 21 de Octubre de 2005

Dr. Oleg de Lousanoff, Notario en Frankfurt am Main
(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

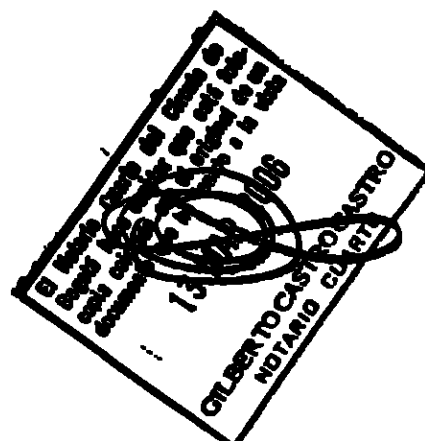
1. Pais: República Federal de Alemania
2. Este documento público
Ha sido firmado por: Doctor de Lousanoff
3. Actuando en calidad de. Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello: Del Notario

Confirmado

5. En. Frankfurt/Main
6. El día: 26.10.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 8466
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: En representación: Franke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2483 Minjusticia

325



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400146
Copia firma Apatzke
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 D1927 P 12-04
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOBOTA U.C.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03- 68409

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION –

PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 547,

DE FECHA 30 DE DICIEMBRE DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL 28 DE MARZO DE 2005

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 calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

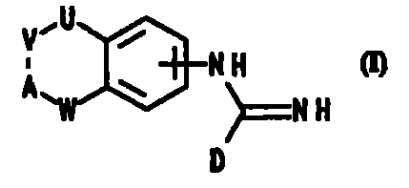
SI

NO **X**

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ C07D 333/38, A61K 31/38, 31/47, 31/55, C07D 307/68, 409/12		A1	(11) International Publication Number WO 97/06158
			(43) International Publication Date 20 February 1997 (20.02.97)
(21) International Application Number PCT/GB95/01896		(81) Designated States: AM, AT, BB, BG, BR, BY, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, GB, GR, HU, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date 10 August 1995 (10.08.95)		Published With international search report.	
(71) Applicant (for all designated States except MN): ASTRA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)			
(71) Applicant (for MN only): ASTRA PHARMACEUTICALS LIMITED [GB/GB]; Home Park, Kings Langley, Hertford- shire, WD4 8DH (GB)			
(72) Inventors: MacDONALD, James, Edwin, 92 Canfield Road, Pittsford, NY 14534 (US). SHAKESPEARE, William, Calvin, 127 Raleigh Street, Rochester, NY 14620 (US). MURRAY, Robert, John, 172 Lac Kine Drive, Brighton NY 14618 (US). MATZ, James, Russell, 60 Waterford Way, Fairport, NY 14450 (US).			
(74) Agent: TEUTEN, Andrew, John; Astra Patents, Loughborough, P.O. Box 86, Loughborough, Leicestershire LE11 0RU (GB).			
(34) Title BICYCLIC AMIDINE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY			
(57) Abstract			
There are provided compounds of formula (I), wherein D represents a five membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S, optionally substituted at a carbon atom by halogen, trifluoromethyl, alkyl C1 to 6, nitro or cyano, and which is connected to the remainder of the compound of formula (I) through a carbon atom. A represents N(X) or CH(-CH₂)_m-NXY; U represents NH, O or CH₂; V represents (CH₂)_a; W represents (CH₂)_b. a, b, m, X and Y are as defined in the specification, together with processes for their preparation and compositions containing them. Compounds of formula (I) are nitric oxide synthase inhibitors and are useful in therapy			
			

Bicyclic amidine derivatives useful in therapy

This invention relates to bicyclic amidine derivatives, processes for their
5 preparation, compositions containing them and their use in therapy.

Certain amidine derivatives have been described for use in therapeutic
applications N-Phenyl amidine derivatives have been described for use in the
treatment of diabetes in US Patent No. 3669974 (USV Pharmaceutical Corp.) and
10 UK Patent Application 2226562 (Boots) N^N-disubstituted amidines are described
for use in the treatment of hypertension, depression and hallucinogenic states in
International Patent Application WO 92/04054 (University of Oregon). The use of
certain amidines and symmetric bisamidines as analgesics, in the treatment of
inflammation and in the treatment of hypertension is described in Belgian Patent
15 No. 717740 and UK Patent No 1180629 (both of Delalande) Amidine
derivatives have also been described for use as herbicides in German Patent
Application DE-OS-2321330 (Bayer).

The use of inhibitors of nitric oxide synthetase in the treatment of disease has
20 also been described, for example, in International Patent Applications WO 94/12163
(Abbot), WO 93/13066 and WO 94/12165 (both of Wellcome) and European
Patent Applications 446699 (Merrell Dow), 547558 and 558468 (both of Washington
University) The use of nitric oxide synthetase inhibitors in therapy is also
described in WO 95/00505, WO 95/09619, WO 95/09621 (all of Wellcome), WO
25 95/10266 (Otsuka), WO 95/11231 and WO 95/11014 (both of Searle).

The applicant has previously described the use of guanidine derivatives and
amidine derivatives which are inhibitors of nitric oxide synthetase in the treatment
inter alia of neurodegenerative disease (WO 94/21621, WO 95/05363)

30

329

-29-

- To 2-((3-chlorophenyl)methyl)amino-6-nitroindane hydrochloride (2.1 g, 6.13 mmol) in 85% AcOH/H₂O (40 ml) was added zinc metal (1.6 g, 24.5 mmol). The mixture was stirred for 5 min, filtered through celite, and evaporated to an oil. The oil was dumped into basic water and extracted with chloroform (3 X 20 ml). The
- 5 combined extracts were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to an oil. Treatment with IPA/HCl yielded 2-((3-chlorophenyl)methyl)amino-6-aminindane. (1.5 g, 70%), m.p. >270 °C.
- (d) N-((2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide
- 2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino-6-aminindane dihydrochloride (1.5 g, 4.2 mmol),
- 10 S-methyl-2-thiophenethiocarboximide hydroiodide (1.3 g, 4.6 mmol) and pyridine (0.34 ml, 4.2 mmol) in DMF (10 ml) were stirred for 24 hr. The mixture was dumped into water, made basic with 2N NaOH and extracted with ethyl acetate (3 X 50 ml). The combined extracts were washed with water, dried over MgSO₄, filtered, concentrated, and chromatographed over silica gel (12% MeOH/methylene
- 15 chloride) to afford a colorless oil. Treatment with IPA/HCl yielded N-((2-((3-chlorophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: (0.75 g, 40%), m.p. 297-299 °C.

Example 10

- 20 The following compounds were prepared according to the method of Example 9:
- (a) N-((2-((2-Methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 183 °C. n_D 1.537
- (b) N-((2-((3-Methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 195 °C.
- 25 (c) N-((2-((4-Methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 182 °C.
- (d) N-((2-((Ethylamino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 236-238 °C.
- (e) N-((2-(((4-Phenyl)phenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 182 °C.
- 30 (f) N-((2-(((4-Hexyl)phenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamide: m.p. 125 °C.

(g) N-((2-((3-Bromophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboximide; m p. 182 °C.

Example 11

5 N-((2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximide

(a) 7-Nitro-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

7-Nitro-3,4-dihydro-2(1H)-naphthaleneone (1.50 g, 7.85 mmol), 3-chlorobenzylamine (4.70 ml, 39.3 mmol), acetic acid (6.0 ml), 4 Å molecular sieves (20 ml), THF (15 ml), and MeOH (15 ml) were introduced into a flask and cooled to 0 °C. Sodium cyanoborohydride (0.99 g, 15.7 mmol) was added portionwise over a 5-minute period. The mixture was stirred for 14 hr, filtered through celite, and concentrated to a syrup. The mixture was made basic with 2N NaOH and extracted with ether (3 X 50 ml). The combined extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated and chromatographed over silica gel (3% methanol/methylene chloride). Treatment of the oil with IPA/HCl yielded 7-nitro-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene hydrochloride (1.34 g, 50%), M.S. (M+H)⁺ = 317.

(b) 7-Amino-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

20 To 7-nitro-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene hydrochloride (1.34 g, 3.80 mmol) in 85% AcOH/H₂O (75 ml) was added zinc metal (2.48 g, 38.0 mmol). The mixture was stirred for 5 min, filtered through celite, and evaporated to an oil. The oil was dumped into basic water and extracted with chloroform (3 X 20 ml). The combined extracts were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to an oil. Treatment with IPA/HCl yielded 7-amino-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (1.4 g, 99%), M.S. (M+H)⁺ = 288.

(c) N-((2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximide

30 7-Amino-2-(((3-chlorophenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene dihydrochloride (1.32 g, 3.70 mmol), S-methyl-2-thiophenethiocarboximide

-36-

3L of water/ethanol/acetonitrile (1.1:1) then filtered hot. The solids collected upon filtration were recrystallized from the above mixture (3X): (5.25 g, 6%) of a single isomer was obtained as determined by chiral capillary zone electrophoresis, m.p. 240-242 °C.

5

Likewise, dibenzoyl-L-tartaric acid could be employed to resolve the opposite enantiomer using the same solvent system as that described above: (5.3 g, 6%), of a single isomer was obtained as determined by chiral capillary zone electrophoresis, m.p. 240-242 °C.

10

Example 17

(+)-N-((2-((Phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximide

(a) (+)-2-((Phenyl)carbonyl)amino-7-nitrotetralin

- 15 To 2-amino-7-nitrotetralin (1.8 g, 9.39 mmol, derived from dibenzoyl-D-tartaric acid) in THF (50 ml) and 10% K₂CO₃ (100 ml) was added benzoyl chloride (1.2 ml, 10.1 mmol). After the addition was complete, the mixture was diluted with water to a volume of 250 ml. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo*: (2.8 g, 100%), m.p. 208-209 °C, [α]_D +21.9° (c 0.33 DMSO).

20

(b) (+)-2-((phenyl)methyl)amino-7-nitrotetralin hydrochloride

To (+)-2-((phenyl)carbonyl)amino-7-nitrotetralin (2.8 g, 9.4 mmol) in anhydrous THF (100 ml) was added borane-THF (32.8 ml, 1M THF, 32.8 mmol). The mixture was refluxed for 5 hr, cooled to 0 °C, and quenched with the dropwise addition of

- 25 4N HCl. The mixture was brought to reflux for 1 hr, concentrated *in vacuo*, and the solids filtered (washed with water) and dried *in vacuo*. (2.8 g, 94%), m.p. > 300 °C, [α]_D +51.0° (c 0.33 DMSO)

(c) (+)-2-((Phenyl)methyl)amino-7-aminotetralin hydrochloride

- To a stirred solution of (+)-2-((phenyl)methyl)amino-7-nitrotetralin (2.8 g, 8.7 mmol) in MeOH (100 ml) was added a catalytic amount of 10% Pd/C. The mixture

30

332

-37-

was hydrogenated at 50 psi for 1 hr, filtered through celite, and concentrated to a glassy solid which was homogeneous by TLC; $[\alpha]_D +73.3^\circ$ (c 0.87 DMSO)

(d) (+)-N-((2-(Phenylmethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximide

- 5 To (+)-2-((phenyl)methyl)amino-7-ammotetralin hydrochloride (2.5 g, 8.7 mmol) in DMF (20 ml) was added S-methyl-2-thiophenethiocarboximide hydroiodide (3.0 g, 10.4 mmol). The mixture was stirred for 4 hr at 45 °C, dumped into basic water and extracted with ethyl acetate (3 X 100 ml). The combined extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to an
- 10 oil. The oil was dissolved in methanol, treated with IPA/HCl and triturated with ether. The solids were collected by filtration and washed with ether. One recrystallization from IPA/MeOH/Et₂O yielded a white solid. (2.5 g, 66%), m.p. dec > 260 °C, $[\alpha]_D +44.5^\circ$ (c 0.62 DMSO)

15 Example 18

(-)-N-((2-((Phenyl)methyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximide

(a) (-)-2-((Phenyl)carbonyl)amino-7-nitrotetralin

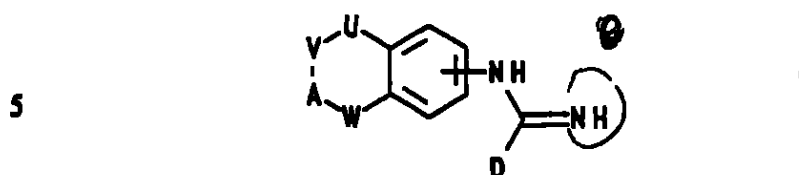
- To 2-amino-7-nitrotetralin (1.8 g, 9.39 mmol, derived from dibenzoyl-L-tartaric acid)
- 20 in THF (50 ml) and 10% K₂CO₃ (100 ml) was added benzoyl chloride (1.2 ml, 10.1 mmol). After the addition was complete, the mixture was diluted with water to a volume of 250 ml. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo*. (2.8 g, 100%), m.p. 208-209 °C, $[\alpha]_D -24.0^\circ$ (c 0.87 DMSO)

25 (b) (-)-2-((phenyl)methyl)amino-7-nitrotetralin hydrochloride

- To (-)-2-((phenyl)carbonyl)amino-7-nitrotetralin (2.8 g, 9.4 mmol) in anhydrous THF (100 ml) was added borane-THF (32.8 ml, 1M THF, 32.8 mmol). The mixture was refluxed for 5 hr, cooled to 0 °C, and quenched with the dropwise addition of 4N HCl. The mixture was again brought to reflux for 1 hr, concentrated *in vacuo*,
- 30 and the solids filtered (washed with water) and dried *in vacuo*. (2.8 g, 94%), m.p. > 300 °C, $[\alpha]_D -59.4^\circ$ (c 0.39 DMSO)

Claims

1. A compound of formula I



wherein

D represents a five membered heterocyclic aromatic ring containing 1 to 4
10 heteroatoms selected from O, N or S, optionally substituted at a carbon atom by
halogen, trifluoromethyl, alkyl C1 to 6, nitro or cyano, and which is connected to
the remainder of the compound of formula I through a carbon atom,

A represents N(X) or CH(-(CH₂)_m-NXY);

U represents NH, O or CH₂,

15 V represents (CH₂)_a,

W represents (CH₂)_b,

a and b independently represent an integer 0 to 3,

provided that a+b is in the range 1 to 3,

X and Y independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6, or the group -(CH₂)_nQ

20 or -NXY represents piperidiny, pyrrolidiny, morpholiny or tetrahydroquinoliny;

Q represents biphenyl or phenyl optionally substituted by one or more groups
selected from alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, perfluoroalkyl C1 to 6, halogen, nitro or
cyano;

m represents an integer 0 to 5,

25 n represents an integer 0 to 6;

or the chain U-V-A-W is as defined above save that it may be unsaturated,

or the chain U-V-A-W may represent -NH-CH₂-CH₂-O- substituted at a carbon
atom by the group -(CH₂)_m-NXY, wherein m, X and Y are as defined above,

and pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.

30 2. A compound of formula I, according to claim 1, having structure defined by
formula IA

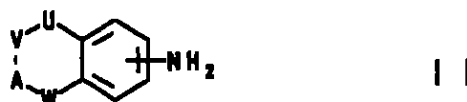
19. A method of treatment or prophylaxis of a disease or condition in which the synthesis or over-synthesis of nitric oxide synthetase forms a contributory part which comprises administering to a person suffering from or susceptible to such a condition a therapeutically effective amount of a compound of formula I as claimed
- 5 in any one of claims 1 to 14.

20. A method of treatment or prophylaxis of neurodegenerative disorders or of migraine or of prevention and reversal of tolerance to opiates and diazepam or of treatment of drug addiction which comprises administering to a person suffering from or susceptible to such a disease or condition a therapeutically effective amount
- 10 of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 14.

21. A process for the preparation of a compound of formula I, as claimed in claim 1, which comprises:

- (a) preparing a compound of formula I by reacting a corresponding compound of formula II

15



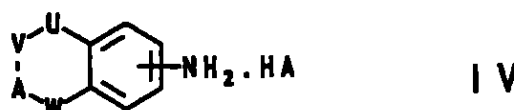
- wherein U, V, A and W are as defined in claim 1,
with a compound of formula III

20



- wherein D is as defined in claim 1 and L is a leaving group,

- (b) preparing a compound of formula I by reacting a corresponding compound of formula IV
- 25



- 30 wherein U, V, A and W are as defined in claim 1 and HA is an acid,
with a compound of formula V

-48-



wherein D is as defined in claim 1;

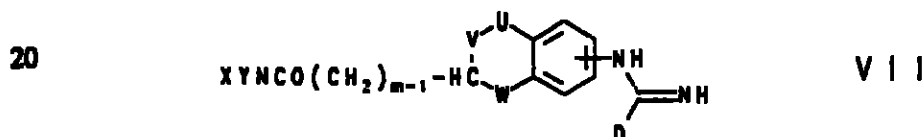
- (c) preparing a compound of formula I in which A represents N(X) and X represents alkyl C1 to 6 or the group $-(CH_2)_6Q$ by reacting a corresponding compound of formula I in which X represents hydrogen with a compound of formula VI



- wherein R^9 represents alkyl C1 to 6 or the group $-(CH_2)_6Q$ and L is a leaving group;

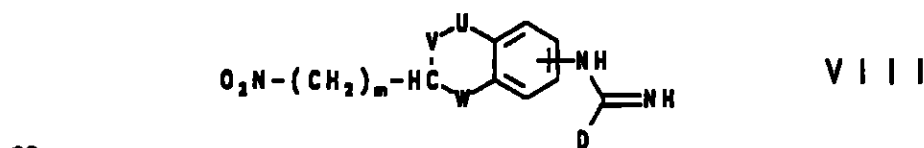
- (d) preparing a compound of formula I in which A represents $CH(-(CH_2)_m-NXY)$ and at least one of X and Y represents alkyl C1 to 6 or the group $-(CH_2)_6Q$ by reacting a corresponding compound of formula I in which one or both of X and Y represents hydrogen with a compound of formula VI;

- (e) preparing a compound of formula I in which A represents $CH(-(CH_2)_m-NXY)$ and m represents an integer 1 to 5, by reduction of a corresponding compound of formula VII



wherein U, V, W, X, Y and D are as defined in claim 1,

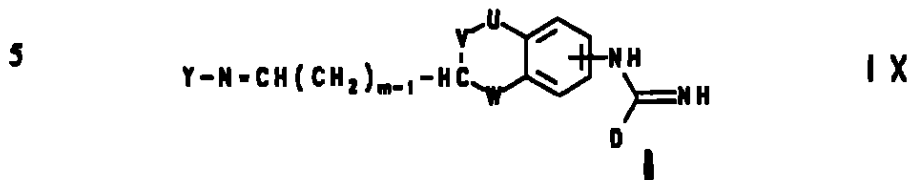
- (f) preparing of a compound of formula I in which A represents $CH(-(CH_2)_m-NXY)$ and both X and Y represent hydrogen, by reduction of a corresponding compound of formula VIII



wherein U, V, W, m and D are as defined in claim 1,

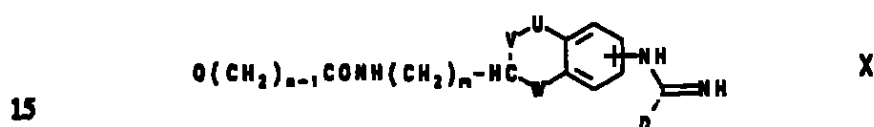
-49-

(g) preparing a compound of formula I in which A represents $\text{CH}(-\text{CH}_2)_m\text{-NXY}$, X represents hydrogen and m represents an integer 1 to 5, by reduction of a corresponding compound of formula IX



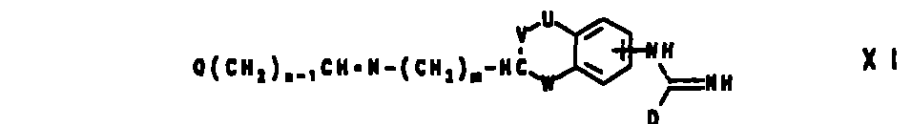
wherein U, V, W, D and Y are as defined in claim 1,

(h) preparing a compound of formula I wherein A represents $\text{CH}(-\text{CH}_2)_n\text{-NXY}$, one of X and Y represents hydrogen, and the other represents $(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ in which n represents an integer 1 to 6, by reduction of a corresponding compound of formula X



wherein Q, m, U, V, W and D are as defined in claim 1,

(i) preparing a compound of formula I wherein A represents $\text{CH}(-\text{CH}_2)_n\text{-NXY}$, one of X and Y represents hydrogen, and the other represents $(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ in which n represents an integer 1 to 6, by reduction of a compound of formula XI



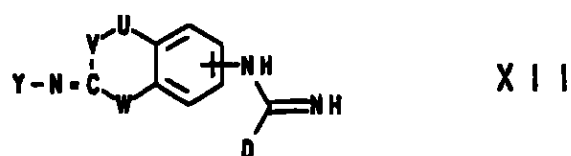
wherein Q, m, U, V, W and D are as defined in claim 1; or

(j) preparing a compound of formula I in which A represents $\text{CH}(-\text{NXY})$ and X represents hydrogen by reduction of a corresponding compound of formula XII

30

337

-50-



- 5 wherein U, V, W, D and Y are as defined in claim 1;
and where desired or necessary converting the resultant compound of formula I, or
another salt thereof, to a pharmaceutically acceptable salt thereof, or vice versa.

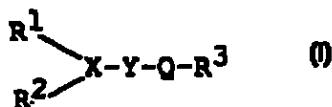
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ C07C 233/65, 275/30, C07D 211/68, 217/06, 213/56, A61K 31/44, 31/16, A61P 25/28		A1	(11) International Publication Number WO 00/51970
(21) International Application Number PCT/JP00/00601		(43) International Publication Date 8 September 2000 (08.09.00)	
(22) International Filing Date 3 February 2000 (03.02.00)		(81) Designated States: AR, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, OM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Priority Data PP 8912 26 February 1999 (26.02.99) AU		Published With international search report.	
(71) Applicant (for all designated States except US): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP], 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): YAMADA, Akira [JP/JP], 4-8-30, Sawada, Fujikura-shi, Osaka 583-0011 (JP). AOKI, Satoshi [JP/JP], 2-38-3, Maiboriyama, Yokosuka-shi, Kanagawa 239-0801 (JP).			
(74) Agent: TABUSHI, Hi; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka Factory, 1-6, Kashiwa 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8514 (JP).			

(54) Title: AMIDE COMPOUNDS FOR THE POTENTIATION OF CHOLINERGIC ACTIVITY



(57) Abstract

Amide compounds of formula (I) wherein R¹ and R² are each aryl or ar(lower)alkyl, or are taken together to form lower alkylene or lower alkanylene, each of which may be substituted with aryl or may be condensed with a cyclic hydrocarbon optionally substituted with lower alkyl, lower alkoxy, aryl, aryloxy or halogen, R³ is lower alkyl, lower alkoxy, aryl, arylamino or aryloxy, each of which may be substituted with lower alkoxy or halogen, pyridyl, or pyridylamino, X is CH or N, Y is a single bond or -NH-, and Q is formula (1), and salt thereof, which are useful as medicament.

339

sodium hydrogen carbonate and brine, and dried over magnesium sulfate. Evaporation under reduced pressure gave a residue, which was triturated with diisopropyl ether to give 4-fluoro-

5 N-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl)-benzamide (497 mg)

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m),
2.63-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m),
6.60-6.79 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (2H,
t, J=8.9 Hz), 7.89-8.04 (2H, m), 8.44 (1H, d,
10 J=7.6 Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

Example 16

To a solution of 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-
15 2-ylamine (0.57 g) in dichloromethane (5 ml) were added in
turn triethylamine (0.46 ml) and 4-fluorobenzoyl chloride
(0.30 ml) at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient
temperature and stirred for 1 hour, which was taken up into a
mixture of water and ethyl acetate. The separated organic
20 layer was washed in turn with hydrochloric acid (1N), aqueous
sodium hydrogen carbonate and brine, and dried over magnesium
sulfate. Evaporation under reduced pressure gave a residue,
which was triturated with diisopropyl ether to give 4-fluoro-

25 N-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-benzamide (0.59 g)

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m),
2.60-3.07 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m),
6.60-6.75 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (2H,
t, J=8.9 Hz), 7.80-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d,
30 J=7.6 Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

Example 17

To a solution of indan-2-ylamine (0.297 g) in
35 dichloromethane (5 ml) were added in turn pyridine (0.23 ml)

and 4-fluorobenzoyl chloride (0.26 ml) at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 1 hour, which was taken up into a mixture of water and ethyl acetate. The separated organic layer was washed in turn with hydrochloric acid (1N), aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, and dried over magnesium sulfate. Evaporation under reduced pressure gave a residue, which was triturated with diisopropyl ether to give 4-fluoro-N-(indan-2-yl)benzamide (0.325 g).

10 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.94 (2H, dd, $J=6.7$, 16.0 Hz), 3.24 (2H, dd, $J=6.7$, 16.0 Hz), 4.55-4.80 (1H, m), 7.06-7.40 (6H, m), 7.83-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J=6.7$ Hz)
15 MASS (APCI) (m/z) 256

20

25

30

35

CLAIMS

1 A compound of the formula

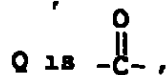


wherein R^1 and R^2 are each aryl or ar(lower)alkyl, or
are taken together to form lower alkylene
or lower alkenylene, each of which may be
substituted with aryl or may be condensed
with a cyclic hydrocarbon optionally
substituted with lower alkyl, lower
alkoxy, aryl, aryloxy or halogen,

R^3 is lower alkyl, lower alkoxy, aryl, arylamino
or aryloxy, each of which may be
substituted with lower alkoxy or halogen,
pyridyl, or pyridylamino,

X is CH or N,

Y is a single bond or -NH-, and



provided that

1) when R^3 is arylamino which may be substituted with
lower alkoxy or halogen, or pyridylamino,

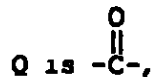
then X is CH or

Y is a single bond,

2) when R^1 and R^2 are taken together to form pentenylene
condensed with benzene optionally substituted
with lower alkyl, lower alkoxy, aryl or
halogen,

X is CH,

Y is -NH-, and



then R³ is phenyl substituted with halogen,
phenylamino substituted with halogen, or
pyridyl, or

3) when R¹ and R² are taken together to form butenylene
condensed with benzene,

X is CH,

Y is -NH-, and

Q is $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$,

then R³ is phenyl substituted with halogen, and the
indan ring to form by taking together
R¹, R² and X is substituted by -Y-Q-R³ at the
2-position,
and its salt

2. A compound according to claim 1, wherein

R¹ and R² are taken together to form lower alkenylene
which may be substituted with aryl or may be
condensed with benzene optionally substituted with
lower alkoxy,

R³ is aryl or arylamino, each of which may be
substituted with halogen, pyridyl, or pyridylamino

3. A compound according to claim 2, wherein

X is N

4. A compound according to claim 2, wherein

X is CH, and

Y is -NH-

5. A compound according to claim 3, wherein

R¹ and R² are taken together to form methylpentenylene
or pentenylene which may be condensed with benzene,
and

R³ is arylamino which may be substituted with halogen,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D C , Marzo 13 de 2007

Abogado

LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO	Radicación No	03 068 409
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	
	Folios	03895

Solicitante: Aventis Pharma Deutschland GMBH**Título de la solicitud:** Indanil aminas aciladas y su uso como fármacos

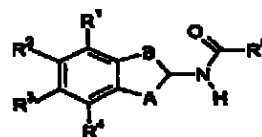
Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 74 - 188 y el capítulo reivindicatorio de los folios 189 - 211 de la solicitud

Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en



Una Indanil amina acilada de fórmula (I), sus estereoisómeros, sales (reivindicaciones 1 – 7), sus usos (reivindicaciones 8 – 14), preparaciones farmacéuticas que las contienen (reivindicaciones 15 – 16) y método de síntesis (reivindicación 17)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos para tratar trastornos cardiovasculares, ataques de apoplejía, hipertensión

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona indanil amina acilada de fórmula (I)

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la

IPC C 07 C 233/64, C 07 D 213/56, A 61 K 31/165, A 61 P 31/00

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente EP 01 102 850 3 de febrero 13 de 2001, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla"*

El artículo 30 de la Decisión 486 establece *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Para que la descripción y las reivindicaciones sean claras, deben adjuntarse las estructuras químicas junto a sus correspondientes nombres químicos

La reivindicación 1 (folio 190) encierra una contradicción en la expresión "no sustituido y al menos monosustituido", que no es lógica. Se solicita hacer la aclaración

Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*

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"*

El Artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios"*

Los sus usos (reivindicaciones 8 – 14) de acuerdo con el Art 14, no es patentable porque no se puede otorgar patente a usos porque estos no son un producto ni un procedimiento tecnológico

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refiere a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté

355

incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es Febrero 13 de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9706158	BICYCLIC AMIDINE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY	20 Feb de 1997
D2	WO0051970	AMIDE COMPOUNDS FOR THE POTENTIATION OF CHOLINERGIC ACTIVITY	8 Sept 2000

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, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación de la Novedad

El Art 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40"

D2 enseña indanil aminas aciladas que son iguales a las reivindicadas en esta solicitud, en los casos en que R1 y R2 son anil condensado con un hidrocarburo cíclico, X = N, Y = enlace, Q = C(O) y R3 = aril sustituido con alcoxi, pindil, pirdilamina. Por ejemplo, el compuesto 21 de esta solicitud, que parece ser el que más se ensayó, estaba revelado previamente en D2, ejemplo 17. De manera que los compuestos reivindicados que tienen estos sustituyentes pierden la novedad.

El método de síntesis de la reivindicación 17 se enseñaba previamente en D1 (ver página 47). Con lo cual pierde la novedad.

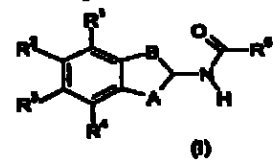
Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se*

346

hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica

El objeto de la solicitud es una indanil amina acilada de fórmula (I)



El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña indanil aminas aciladas como las reivindicadas en esta solicitud, en los casos en que R1 y R2 son anil condensado con un hidrocarburo cíclico, X = N, Y = enlace, Q = C(O) y R3 = anil sustituido con alcoxi, piridil, pindilamina

La única diferencia con D2 es que en esta solicitud hay también otros compuestos en los cuales R1, R2, R3 y R4 tienen otros significados además de alquil, alcoxi, anioxi, ó halógeno, a los cuales se limitaba la anterioridad

El Problema Técnico planteado en esta solicitud. la necesidad de compuestos para tratar trastornos cardiovasculares, ataques de apoplejía, hipertensión parece haberse resuelto con los compuestos reivindicados que son nuevos. Por lo cual estos (tan solo los nuevos) pueden considerarse inventivos.

Las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos reivindicados que no son inventivos (reivindicaciones 15 – 16) no se consideran inventivas

Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9708158	17	Novedad
D2	WO0051970	1 – 7	Novedad y Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

130 MAR 2001

CONCEPTO TÉCNICO No 506	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
----------------------------	-------------------------------------

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	03 088409	Fecha de presentación	11-08-2003
N° Prioridad	EP 01 102 850 3	Fecha de Prioridad	13-02-2001

Palabras clave	ACYLATED INDANYL AMINES
----------------	-------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
C 07 C 233/64, C 07 D 213/56, A 61 K 31/165, A 61 P 31/00

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO02084545
Otros	US7179839 (B2) US2003055093 (A1) RU2003127882 (A) OA12444 (A) MXPA03008974 (A) EE200300389 (A) CN1491207 (A) CA2437944 (A1) UA75121 (C2)

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Relv. Afectadas
WO02084545	Ago 22 de 2002	

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia
WO9708158	17	Novedad
WO0051970	1 - 7	Novedad y Nivel Inventivo
LITERATURA NO PATENTES		
Documento de Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia

Observaciones

Fecha del examen	Marzo de 2007
------------------	---------------