

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

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

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

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☒

Número

2.930.616

TP

2698

4

Numero de Expediente:

03 068411

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: 6,7,8,9-TETRAHIDRO-5H-BENZOCICLOHEPTENIL 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 - 17,493

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:

C.C. 2.930.616 Bogotá

T.P. 2698

190

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03060411 00000005 Folios: 18
Fecha (MM): 2006-03-15 15:56:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCT 289 COMPLEMEN
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 17,493
FECHA : MARZO 6 DE 2006

***** 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.

***** 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

SOM: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

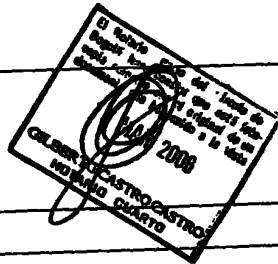
Ref.: 54 908

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

1	2	3	4	5	6	7
1				Präsident, Frankfurt am Main, *01.03.1888 Müller, Albert, Bad Nauheim am Taunus, *10.11.1888 Dr. Meier, Walter, Pöhlitz, *08.04.1881 Chappell, Alex, Bad Nauheim am Taunus, *04.02.1948 Dr. Köhler, Michael, Grünau-Rathenberge, *10.03.1893 Dr. Kerschbaum, Udo, Bad Nauheim, *14.01.1898 Dr. Wirth, Udo, Wiesbaden, *28.08.1899 Dr. Lohr, Peter, Grünau-Rathenberge, *28.08.1892 Löhner, Otto, Kallheim, *28.11.1898 Dr. Bruno, Wilhelm, Wiesbaden am Main, *13.08.1893 Held, August, Bad Nauheim am Taunus, *08.07.1899 Dr. Wehr, Ernst-Michael, Wiesbaden, *28.08.1904 Koch, Peter, Pöhlitz, Wiesbaden, *18.01.1902 Kraus, Otto, Lohr, *18.07.1902 Cramer, Alex, Bad Nauheim am Taunus, *13.08.1889 Dr. Cramer, Michael, Wiesbaden-Wallmerfeld, *18.08.1902 Dr. Gille, Jürgen, Bad Nauheim am Taunus, *24.01.1904 Hering, Udo, Frankfurt am Main, *18.08.1889 Dr. Jahn, Peter, Frankfurt am Main, *23.08.1948 Dr. Hans, Edgar, Kallheim, *28.03.1904 Kraus, Michael, Lohr, *28.07.1907 Dr. Brunst, Maria, Frankfurt am Main, *29.04.1899 Fisch, Werner, Bad Nauheim (Hessen), *18.10.1891 Woll, Gabriele, Grünau-Rathenberge, *14.04.1898 Klein, Friedrich, Kallheim, *24.04.1891 Schmitt, Michael, Kallheim, *18.12.1899 Kraus, Michael, Lohr, *28.08.1899 Dr. Schuster, Peter, Kallheim, *24.04.1901 Cramer, Otto, Frankfurt am Main, *28.08.1889 Wiese, Gerhard, Wiesbaden, *18.08.1891 Fisch, Maria, Kallheim, *24.12.1894		
2				Präsidentin: Dr. Moll, Albert, Kallheim Gesamtpräsidentin persönlich mit ihrem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen: Dr. Eichen, Alfred, Kallheim, *23.01.1898 Dr. Kuhn, Jürgen, Kallheim, *18.08.1903	Dr. Moll, Albert, Kallheim, *23.01.1898 Dr. Kuhn, Jürgen, Kallheim, *18.08.1903	20.12.2004 Dingel-Held
3						05.01.2008



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

Nummer der Eintragung	a) Firma b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenansagen c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Stammkapital	d) Allgemeine Vertretungsregeln e) Vorstand, Leitungsorgane, geschäftsführende Organe, parallelisch bestellte Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vertretungsbevollmächtigte und besondere Vertretungsbefugnisse	Prokura	f) Rechtsform, Register, Stellung oder Geschäftsführung g) Sonstige Rechtsverhältnisse	h) Tag der Eintragung i) Beschlüsse
1	2	3	4	5	6	7
				Gesamtpersonen gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen: Baldwin, L. E. Weiden, "10.12.1982		Dingel-Hell
4				Prokura erteilt: Dr. Christian, Christian, P. Frankfurt am Main, "24.01.1982 Prokura erteilt: Dr. Otto, Otto, P. Berlin am Teich, "24.01.1982 Prokura erteilt: Herr, Herr, P. Berlin, "24.01.1982 Prokura erteilt: Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "24.11.1984 Gesamtpersonen gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen: Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "25.10.1981		28.01.2005 Dingel-Hell
8				Gesamtpersonen gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen: Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "10.07.1981 Herr, Herr, P. Berlin, "23.04.1982 Herr, Herr, P. Berlin am Teich, "10.05.1971 Dr. Herr, Herr, P. Berlin am Teich, "27.05.1981 Dingel, Herr, P. Berlin, "28.01.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "28.07.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "10.11.1982 Herr, Herr, P. Berlin, "11.01.1948 Herr, Herr, P. Berlin, "10.02.1982 Herr, Herr, P. Berlin, "28.05.1982 Lück, Herr, P. Berlin, "10.11.1982 Lück, Herr, P. Berlin, "27.07.1982 Herr, Herr, P. Berlin, "10.11.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "23.04.1948 Herr, Herr, P. Berlin, "10.12.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "28.12.1982 Herr, Herr, P. Berlin, "27.09.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "25.08.1982 Dr. Herr, Herr, P. Berlin, "21.08.1984 Herr, Herr, P. Berlin, "23.08.1947 Herr, Herr, P. Berlin, "28.12.1982		10.02.2005 Dingel-Hell

El Notario Iurista del Estado de Bogotá ha verificado que la copia colada es una copia fiel del documento original.
10.02.2005
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

9/3

5

Nummer der Bilanzierung	Name a) Name, Geburtsdatum, Geburtsort, b) Stellung im Unternehmen	Geburts- datum	a) Allgemeine Vertretungsregelung b) Vorstand, Aufsichtsratsmitglieder, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsbefugnisse und sonstige Vertretungsbefugnisse	Stamm- aktien	a) Rechte, Befugnisse, Stellung oder Geschäftsführung b) Sonstige Rechte, Befugnisse	a) Tag der Bilanzierung b) Bilanzierung
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						

El Notario Lealté del Circo de
Bogotá - Bogotá - Colombia
certifica que el contenido de este
documento es
13.07.1987
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARENTA

194

196

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

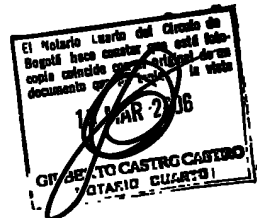
→ Dieser Ausdruck wird nicht unterschrieben und gilt als beglaubigte Abschrift ←						
a) der b) der	a) Firm b) Sitz, Niederlassung, Zweigstellenangaben c) Gegenstand des Unternehmens	Grund- oder Hauptkapital	a) Allgemeines Vertragsangehört b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, parallelisierte Geschäftsführer, Geschäftsführer, Vorstandsbevollmächtigte und sonstige Vorstandsmitglieder	Prokura	a) Rechtskreis, Regeln, Stellung oder Gesellschaftsvertrag b) Rechtliche Rechtsverhältnisse	a) Tag der Eintragung b) Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7

Frankfurt am Main, 11.10.2005

Der Ausdruck besagt den Inhalt des Handelsregisters

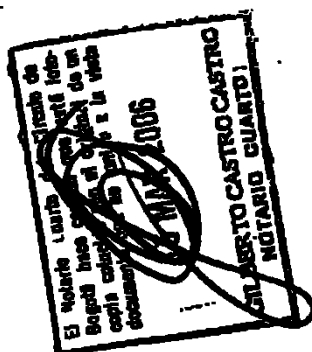
Unternehmensregister

Unternehmensregister



196

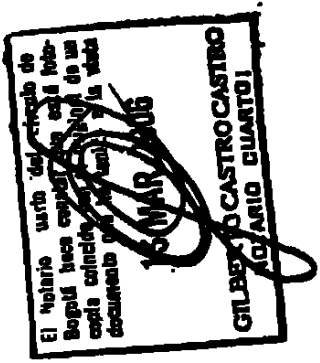
8



197

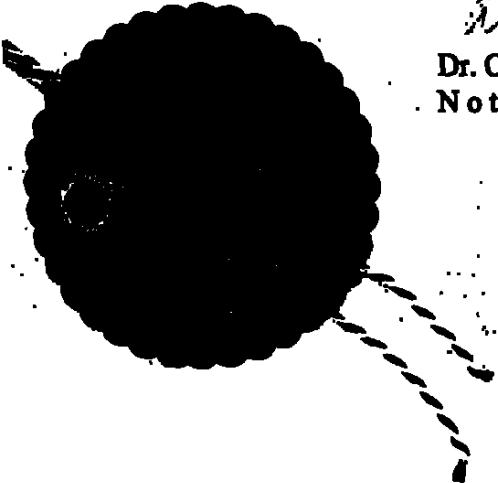
Die wörtliche Übereinstimmung der vorstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden beglaubigten Abschrift beglaubige ich hiermit. Die Abschrift besteht aus 7 Blättern.

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

199

Registro Comercial B

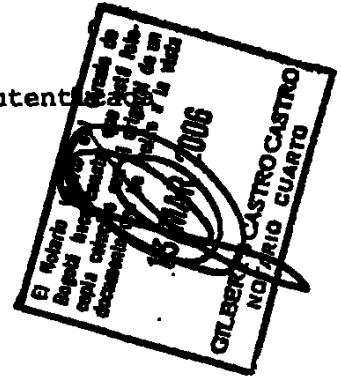
Juzgado Municipal de Frankfurt am Main

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, *28.02.1951

Zündorf, 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,

Preißinger, Richard, Hofheim am Taunus

El Notario Luis... de Ciudad de Bogotá luego de haber visto los copias colacionados con los documentos...
... 15 MAR 2008
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Denizet, Alain, Bad Soden am Taunus, *13.08.1960

Dr. Foersch, Manfred, Hünsteden-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, Buddenhein, *18.12.1960

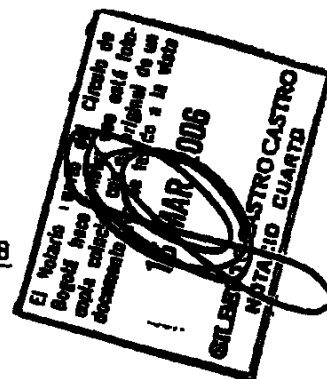
Kammerer, Matthias, Eppstein, *09.09.1966

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-Król

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:

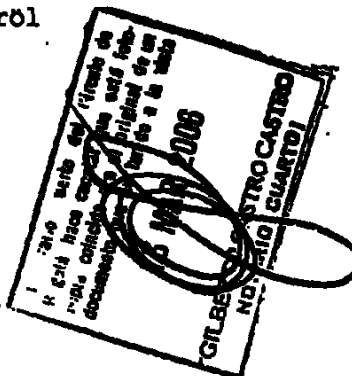
Han caducado los poderes de:

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, Eching, *21.09.1964

Döppler, Stephen, Berlin, *23.08.1947

Carels, Jan, Berlin, *26.12.1968

Fecha de la entrada: 18.02.2005 Dinges-Kröl

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. Golombowki-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:**Podaras:**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

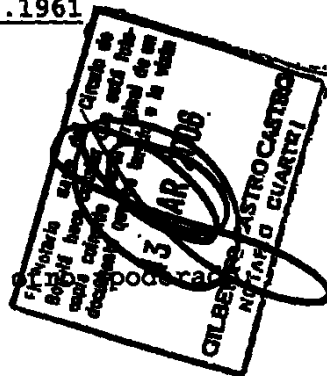
Mathes, Karsten, Berlín, *28.02.1969

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



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:

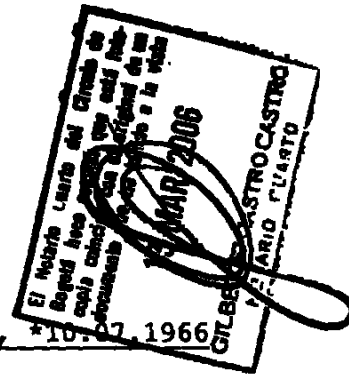
Podere caducados:

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

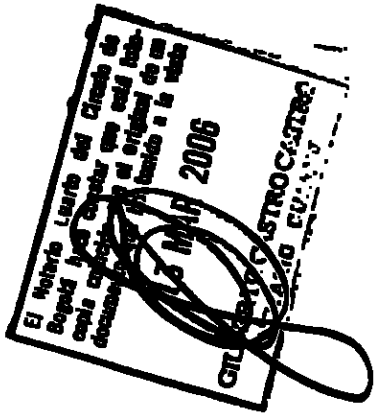
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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. 2433 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Adolfo Wotzke
COPIA FIRMADA APARECIENTE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 D19 27 P 12:04

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTÁ D.C.

207

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 68411

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

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 (43) International Publication Date: 8 September 2000 (08.09.00)
(31) International Application Number: PCT/JP00/00601 (22) International Filing Date: 3 February 2000 (03.02.00) (30) Priority Data: PP 8912 26 February 1999 (26.02.99) AU (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, Maburikugan, Yokosuka-shi, Kanagawa 239-0801 (JP). (74) Agent: TABUSHI, Hiji; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka Factory, 1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8514 (JP).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, 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 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Russian 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). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: AMIDE COMPOUNDS FOR THE POTENTIATION OF CHOLINERGIC ACTIVITY $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ X-Y-Q-R^3 \\ \diagup \\ R^2 \end{array} \quad (I)$ $\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array} \quad (1)$ (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.		

DESCRIPTION

AMIDE COMPOUNDS FOR THE POTENTIATION OF CHOLINERGIC ACTIVITY

5 TECHNICAL FIELD

This invention relates to amide compounds and salts thereof which are useful as a medicament.

BACKGROUND ART

10 Some aminopiperazine derivatives have been known as useful anti-amnesia or anti-dementia agents, for example, in PCT International Publication Nos. WO 91/01979 and WO 98/35951.

15 DISCLOSURE OF INVENTION

This invention relates to amide compounds and salts thereof.

More particularly, it relates to amide compounds and salts thereof which have the potentiation of the cholinergic activity, to processes for the preparation thereof, to a pharmaceutical composition comprising the same, and to a method for the treatment and/or prevention of disorders in the central nervous system for mammals, and more particularly to method for the treatment and/or prevention of amnesia, dementia (e.g. senile dementia, Alzheimer's dementia, dementia associated with various diseases such as cerebral vascular dementia, cerebral post-traumatic dementia, dementia due to brain tumor, dementia due to chronic subdural hematoma, dementia due to normal pressure hydrocephalus, post-meningitis dementia, Parkinson's disease type dementia, etc.), and the like. Additionally, the object compound is expected to be useful as therapeutical and/or preventive agents for schizophrenia, depression, stroke, head injury, nicotine withdrawal, spinal cord injury, anxiety, pollakiuria, incontinence of urine, myotonic dystrophy,

20
25
30
35

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=8.2Hz), 7.30 (2H,
10 t, J=8.9Hz), 7.89-8.04 (2H, m), 8.44 (1H, d,
J=7.6Hz)

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-
N-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-
25 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=8.2Hz), 7.30 (2H,
30 t, J=8.9Hz), 7.80-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d,
J=7.6Hz)

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)

211

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-d₆, δ): 2.94 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 3.24 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 4.55-4.80 (1H, m), 7.06-7.40 (6H, m), 7.83-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=6.7Hz)
15 MASS (APCI) (m/z): 256

20

25

30

35

CLAIMS

1. A compound of the formula:

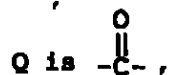


wherein R^1 and R^2 are each aryl or ar(lower)alkyl, or
are taken together to form lower alkylene
or lower alkenylene, each of which may be
substituted with aryl or may be condensed
with a cyclic hydrocarbon optionally
substituted with lower alkyl, lower
alkoxy, aryl, aryloxy or halogen,

10 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,

20 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,

25 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,

30

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,

X is CH or N,

Y is a single bond or -NH-, and

Q is $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$,

5 or its salt.

11. Use of the compound as defined in claim 10 for
manufacture of a medicament for treating and/or
preventing amnesia or dementia in mammals.

10

15

20

25

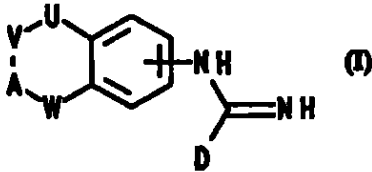
30

35

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 (22) International Filing Date: 10 August 1995 (10.08.95) (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 Kline 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 0RJ (GB).		(81) Designated States: AM, AT, BB, BG, BR, BY, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, GB, GE, 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). Published With international search report.	
(54) 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 synthetase 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
(Abbott), 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

-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 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-aminoindane: (1.5 g, 70%); m.p. >270 °C.
- (d) N-((2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine 2-((3-Chlorophenyl)methyl)amino-6-aminoindane dihydrochloride (1.5 g, 4.2 mmol), 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 chloride) to afford a colorless oil. Treatment with IPA/HCl yielded N-((2-((3-chlorophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine: (0.75 g, 40%); m.p. 297-299 °C.

Example 10

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

-30-

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

Example 11

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

(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-thiophenecarboximidamide

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-thiophenecarboximidamide

(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 30 mmol) in MeOH (100 ml) was added a catalytic amount of 10% Pd/C. The mixture

-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-thiophenecarboximidamide

- 5 To (+)-2-((phenyl)methyl)amino-7-aminotetralin 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 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).
- 10

15 Example 18

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

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

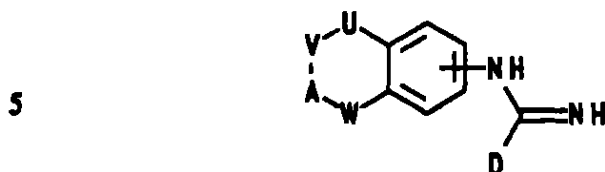
- To 2-amino-7-nitrotetralin (1.8 g, 9.39 mmol, derived from dibenzoyl-L-tartaric acid) in THF (50 ml) and 10% K₂CO₃ (100 ml) was added benzoyl chloride (1.2 ml, 10.1 mmol). After the addition was complete, the mixture was diluted with water to a volume of 250 ml. The precipitated solids were collected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

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*, 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).
- 30

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 piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl or tetrahydroisoquinolyl;

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;

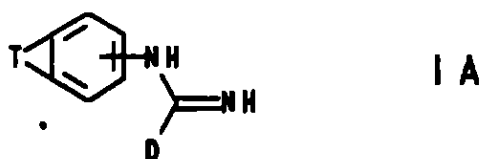
or the chain U-V-A-W is as defined above save that it may be unsaturated,

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:

-44-



- 5 wherein
- T represents a C_{2-6} saturated or unsaturated alkylene chain substituted by $-(CH_2)_m-NXY$; $-O-(CH_2)_2-NH-$ substituted by $-(CH_2)_m-NXY$; or $-U-(CH_2)_a-N(X)-(CH_2)_b-$;
X and Y independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6, or the group $-(CH_2)_nQ$,
or $-NXY$ represents piperidiny, pyrrolidiny, morpholiny or tetrahydroisoquinoliny;
- 10 Q represents phenyl optionally substituted by alkyl C1 to 6, alkoxy C1 to 6, trifluoromethyl, halogen, nitro or cyano;
and U, m, n, a, b and D are as defined above,
save that when T represents $-U-(CH_2)_a-N(X)-(CH_2)_b-$ and X represents $-(CH_2)_nQ$, n represents an integer 0 to 5,
- 15 and pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.
3. A compound of formula I according to claim 2, wherein T represents a C_{2-6} saturated or unsaturated alkylene chain substituted by $-(CH_2)_m-NXY$; or $-O-(CH_2)_2-NH-$ substituted by $-(CH_2)_m-NXY$; and X and Y independently represent hydrogen, alkyl C1 to 6 or the group $-(CH_2)_nQ$.
- 20 4. A compound of formula I, according to claim 2 or claim 3, wherein T represents a C_{2-6} saturated or unsaturated alkylene chain substituted by $-(CH_2)_m-NXY$.
5. A compound of formula I, according to any one of claims 1 to 4, wherein m represents 0 or 1.
- 25 6. A compound of formula I, according to claim 2, wherein T represents $-U-(CH_2)_a-N(X)-(CH_2)_b-$ and X represents hydrogen, alkyl C1 to 6 or the group $-(CH_2)_nQ$.
7. A compound according to claim 2 or claim 6, wherein T represents $-U-(CH_2)_a-N(X)-(CH_2)_b-$ and U represents CH_2 .
- 30 8. A compound according to claim 2, 6 or 7 wherein T represents $-U-(CH_2)_a-N(X)-(CH_2)_b-$ and $a+b$ is 1 or 2.

-45-

9. A compound according to any one of the preceding claims in which n represents 0, 1 or 2 and X and/or Y represents $-(CH_2)_nQ$.
10. A compound according to any one of the preceding claims in which X and/or Y represent $-(CH_2)_nQ$, and Q represents phenyl optionally substituted by alkyl C1 to 6 or halogen.
11. A compound of formula I according to any one of the preceding claims wherein D represents a five membered heterocyclic ring containing one heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted at a carbon atom by halogen.
12. A compound of formula I according to claim 11 wherein D represents thienyl, pyrrolyl or furyl.
13. A compound of formula I according to claim 12 wherein D represents 2-thienyl.
14. A compound of formula I which is:
 N-((2-(phenylmethyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 15 N-((2-(phenylmethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((2-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((1-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-7-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((2-amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 20 N-((2-(methyl)(phenylmethyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((1-amino)indan-6-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((1-(phenylmethyl)amino)indan-6-yl)-2-thiophenecarboximidamide;
 N-((2-((3-chlorophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 N-((2-((2-methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 25 N-((2-((3-methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 N-((2-((4-methylphenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 N-((2-(ethyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 N-((2-(((4-phenyl)phenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 N-((2-(((4-hexyl)phenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;
 30 N-((2-((3-bromophenyl)methyl)amino)indan-5-yl)-2-thiophenecarboxamidine;

-47-

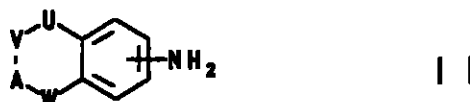
19. A method of treatment or prophylaxis of a disease or condition in which the synthesis or over-synthesis of nitric oxide synthetase forms a contributory part which comprises administering to a person suffering from or susceptible to such a condition a therapeutically effective amount of a compound 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



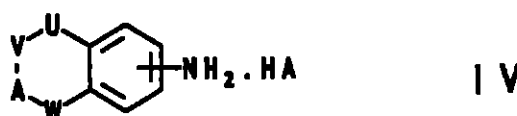
wherein U, V, A and W are as defined in claim 1,
with a compound of formula III

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
- 25 of formula IV



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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., Marzo 22 de 2007

Abogado

LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO	Radicación No.	03 068411
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	3897
	Folios	0

Solicitante: Aventis Pharma Deutschland Gmbh**Título de la solicitud:** 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminas aciladas y su uso como fármacos

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

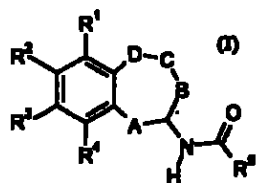
Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 63 - 146 y el capítulo reivindicatorio de los folios 147 - 160 de la solicitud.

Objeto de la invención

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

Una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil amina acilada de fórmula (I):



, sus estereoisómeros, sales (reivindicaciones 1 – 7); sus usos (reivindicaciones 8 – 9); preparaciones farmacéuticas que las contienen (reivindicaciones 10 – 11) y método de síntesis (reivindicación 12).

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 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminas aciladas de fórmula (I).

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/166 A 61 P 9/00 C 07 C 233/65 // 233/74 // 233/54.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente EP 01 102 853.7 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 148) 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 usos (reivindicaciones 8 – 9) de acuerdo con el Art 14, no son patentables 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 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	WO0051970	AMIDE COMPOUNDS FOR THE POTENTIATION OF CHOLINERGIC ACTIVITY	8 Sept 2000
D2	WO9706158	BICYCLIC AMIDINE DERIVATIVES USEFUL IN THERAPY	20 Feb de 1997

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”.*

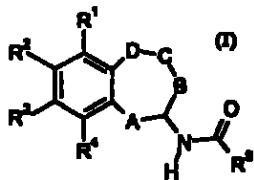
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación 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 hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

El método de síntesis de la reivindicación 12 se enseñaba previamente en D1 (ver página 47). Con lo cual pierde nivel inventivo.

El objeto de la solicitud es: una 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminas aciladas de fórmula (I):



El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña indanil aminas aciladas como las reivindicadas en esta solicitud, en los casos en que R1 y R2 son aril condensado con un hidrocarburo cíclico, X = N, Y = enlace, Q = C(O) y R3 = aril sustituido con amino, alcoxi, aril, halógeno. Estos compuestos sirven para tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por sobresíntesis de sintetasa de óxido nítrico.

La diferencia con D1 es que en esta solicitud hay también otros compuestos en los cuales los sustituyentes de R5: OH, mercapto, NH2, etc., y R1, R2, R3 y R4 tienen otros significados además de alquil, alcoxi, ariloxi, 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 se resuelve con compuestos 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil aminas aciladas de fórmula (I) de estructura muy similar a los de D1.

Puesto que D2 divulgaba previamente compuestos bicíclicos derivados de amidina activos contra trastornos cardiovasculares, ataques de apoplejía, hipertensión, dado su mecanismo de acción sobre la sobresíntesis de sintetasa de óxido nítrico, para una persona conocedora de la materia sería obvio combinar estos dos documentos para lograr los compuestos de esta solicitud. Por lo cual no son inventivos.

Debido a que los compuestos reivindicados no son inventivos, las preparaciones farmacéuticas que los contienen (reivindicaciones 10 – 11) tampoco son inventivas.

Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0051970	1 – 7, 10 – 12	Nivel Inventivo
D2	WO9708158	1 – 7, 10 – 11	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 Unica 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

30 MAR. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 509	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

EXAMEN TÉCNICO DE F NDO

N° Radicación	03 068411	Fecha de presentación	11-08-2003
N° Prioridad	EP 01102853.7	Fecha de Prioridad	13-02-2001

Palabras clave	6,7,8,9-tetrahidro-5H- benzocicloheptenil	aminas aciladas
----------------	---	-----------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA

A 61 K 31/166 A 61 P 9/00 C 07 C 233/65 // 233/74 // 233/54

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES

Patente Original	WO02064546
Otros	WO02064546 (A3) US6759412 (B2) US2003008915 (A1) RU2003127723 (A) MXPA03006893 (A) EE200300370 (A) CN1491208 (A) CA2438324 (A1)

BASES DE DATOS CONSULTADAS

OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US
------	---------	-----------	------------

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS

Documento	Fecha	Relv. Asociadas
WO02064546 (A3)	22 Ago 2002	

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS

Documento de Patentes	Relv. Asociadas	Relevancia
WO0051970	1 - 7, 10 - 12	Nivel Inventivo
WO9706158	1 - 7, 10 - 11	Nivel Inventivo

LITERATURA NO PATENTES

Documento no Patentes	Relv. Asociadas	Relevancia

Observaciones

Fecha del examen

Marzo 22 de 2007