

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-045865- -00003-0000

Fecha: 2008-01-21 17:24:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

As. 91.068

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 045 865 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 13569 del 26 de octubre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder anexo, manifiesto que ASUMO el conocimiento de las diligencias que se adelantan en el presente, y para dar cumplimiento al Artículo 45 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1918 notificado por fijación en lista de fecha 26 de octubre de 2007.

Con el fin de superar las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el señor examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 7 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente y no anexa materia nueva ni amplía el alcance de la presente solicitud.

El nuevo capítulo reivindicatorio anexo elimina cualquier referencia a métodos de tratamiento y a usos de los compuestos de la solicitud, subsanando así las objeciones del señor examinador a la patentabilidad de la solicitud.

El señor examinador objeta la novedad de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad WO 97/46577 (en adelante D1). Argumenta el señor examinador que dicha anterioridad anticipa los compuestos derivados de (I), entre los cuales se encuentran aquellos de la solicitud. De acuerdo con el señor examinador el elemento característico de las composiciones reivindicadas ya era enseñado en D1.

El respecto el solicitante quisiera respetuosamente anotar lo siguiente. En primer lugar, la anterioridad D1 **no enseña o sugiere todas y cada una de las características** de la presente solicitud. Para que se vea afectada la novedad no basta con sugerir la posibilidad de realizar un cambio, o que el técnico con habilidad en la materia pueda inferir la posibilidad de tal modificación a partir de lo divulgado por el arte previo. La novedad solo se puede ver afectada si la materia divulgada por la solicitud ha sido divulgada plena y claramente por el arte previo, lo cual no sucede con D1 y la presente solicitud.

La única forma de obtener los compuestos de la presente solicitud a partir de D1 es por análisis retrospectivo. Dicha anterioridad no menciona específicamente los compuestos de la solicitud, como se puede apreciar de la lectura del capítulo reivindicatorio. Por ejemplo D1 no enseña inhibidores de trombina donde R^1 es uno o más sustituyentes halo opcionales, donde R^2 representa uno o dos sustituyentes C1-3 alcoxi, las partes alquilo de los cuales pueden sustituirse con uno o más sustituyentes fluoro. Lo anterior es clara evidencia de diferencias entre la solicitud y la anterioridad, por lo que es evidente que la presente solicitud es novedosa a la luz de D1.

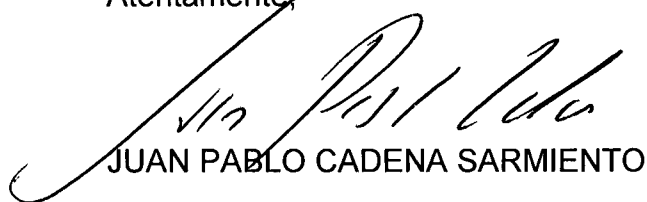
Como si o anterior no fuera suficiente, el técnico con habilidad ordinaria en la materia podrá apreciar que los compuestos de la anterioridad D1 requieren un sustituyente $-NR^5R^6$ o $-S(O)_mR^7$ (R^1) en el anillo de fenilo del lado izquierdo del ácido mandélico, y opcionalmente permite un sustituyente R^2 seleccionado de halo, C1-4 alquilo y C1-4 alcoxi, en donde los grupos alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con halo. En contraste, los compuestos de la presente solicitud no contienen tales sustituyentes de

nitrógeno o azufre. Además, ninguno de los ejemplos de D1 describe un compuesto en el que el anillo de fenilo del lado izquierdo del ácido mandélico de la molécula sea sustituido por un grupo alcoxi sustituido con fluoro.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Enero 21 de 2008

CH
anexos

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto seleccionado de:
PH(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
PH(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH); o
PH(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab, o una sal
farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.
2. El compuesto PH(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una formulación farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, mezclados con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
4. Una formulación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3, que comprende el compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
5. Una formulación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 o 4, en donde el adyuvante, diluyente y/o portador da origen a una liberación modificada del compuesto.
6. Una formulación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 o 4, la cual esta adaptada para administración oral.
7. Una formulación farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5 o 6, la cual esta en forma de un sistema de matriz gelificante de liberación modificada que comprende un componente gelificante y un ingrediente activo.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros),

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions; such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages, claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO S.** domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200_

this 18th day of July 2003

Firma

Signature

Nombre

Name KEVIN BILL

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

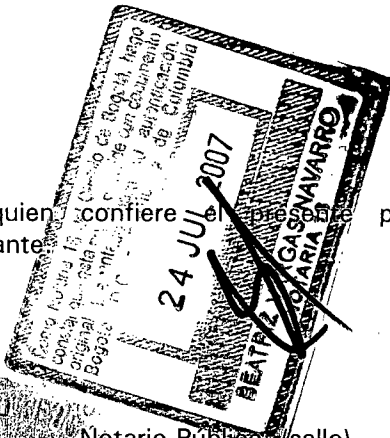
de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.



CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron)
ante mí _____

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July of 2018, I, the undersigned, a Notary Public in and for the State of Texas, personally appeared before me

KEVIN BILL

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

ATRAZENE AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of ~~Florida~~ 1st January 2003
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

W. H. H.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me _____

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

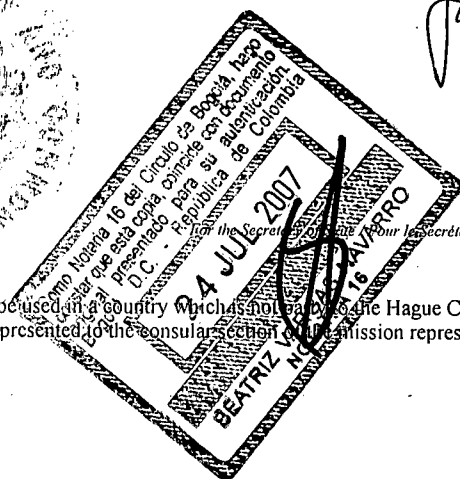
2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **17 February 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Ireland**



If this document is to be used in a country which is not a party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

340

X

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello



Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

8

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARIA 32								

Datos del difunto

Apellidos y nombres completos: CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número): C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ

Sexo (en Letras): MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

Fecha de la defunción: Año 2004 Mes 10 Día 30 Hora 04:10 PM

Número de certificado de defunción: A- 2094375

Presunción de muerte: ☐ Juzgado que profiere la sentencia: ☐ Fecha de la sentencia: Año ☐ Mes ☐ Día ☐

Documento presentado: ☐ Autorización judicial: ☐ Certificado Médico: ☒

Nombre y cargo del funcionario: ANDRES DIAZ CAMPOS R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos: EDGAR DAVID REGINO H.

Documento de identificación (Clase y número): C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA

Firma:

Primer testigo

Apellidos y nombres completos:

Documento de identificación (Clase y número):

Firma:

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos:

Documento de identificación (Clase y número):

Firma:

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 10 Día 02

Nombre y firma del funcionario que autoriza: BLANCA LUCIA VALEJO RESTREPO NOTARIA 32

PADRES: ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE

En la Notaría Cuarenta y siete (47) del presente folio se ha tenido presente la copia que se ha tenido a la vista

10 DIC 2004

NOTARIO CUARENTA Y SIETE (47)

Norby-Fernanda Mora S.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

OTARIA 32

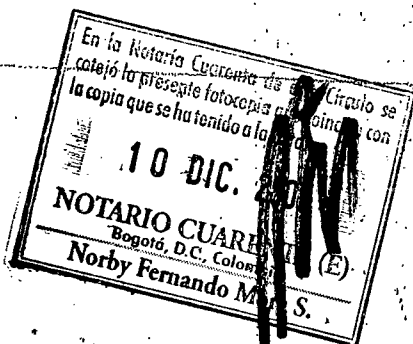
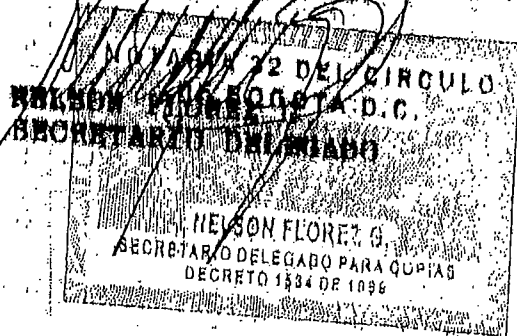
IRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

German Eleazar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 55.622.47.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....





US006051568A

United States Patent [19]

Gustafsson et al.

[11] Patent Number: **6,051,568**
 [45] Date of Patent: **Apr. 18, 2000**

[54] **THROMBIN INHIBITORS, THEIR PREPARATION AND USE**

5,783,563 7/1998 Antonsson et al. 514/19

[75] Inventors: **David Gustafsson, Kullavik; Jan-Erik Nyström, Lindome, both of Sweden**

[73] Assignee: **Astra Aktiebolag, Sodertalje, Sweden**

[21] Appl. No.: **08/687,466**

[22] PCT Filed: **Jul. 2, 1996**

[86] PCT No.: **PCT/SE96/00878**

§ 371 Date: **Aug. 7, 1996**

§ 102(e) Date: **Aug. 7, 1996**

[87] PCT Pub. No.: **WO97/02284**

PCT Pub. Date: **Jan. 23, 1997**

[30] Foreign Application Priority Data

Jul. 6, 1995	[SE]	Sweden	9502487
Jul. 7, 1995	[SE]	Sweden	9502504
Jul. 7, 1995	[SE]	Sweden	9502505
Nov. 7, 1995	[SE]	Sweden	9503923
Dec. 5, 1995	[SE]	Sweden	9504349
Dec. 22, 1995	[GB]	United Kingdom	9526411

[51] Int. Cl.⁷ **A01N 43/44; A01N 55/10; C07D 205/04; C07F 7/10**

[52] U.S. Cl. **514/210; 514/63; 548/953; 548/406; 548/468**

[58] Field of Search **548/953; 514/63, 514/210**

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,346,078	8/1982	Bajusz et al.	530/700
5,561,146	10/1996	Kim et al.	514/326
5,583,146	12/1996	Kimball et al.	514/326
5,614,499	3/1997	Bylund et al.	514/119
5,629,324	5/1997	Vacca et al.	514/316
5,705,487	1/1998	Schacht et al.	514/19
5,707,966	1/1998	Schacht et al.	514/19
5,710,130	1/1998	Schacht et al.	514/19
5,723,444	3/1998	Antonsson et al.	514/19
5,726,159	3/1998	Schacht et al.	514/19
5,741,792	4/1998	Kimball et al.	514/23.72
5,741,799	4/1998	Kimball et al.	514/316
5,744,484	4/1998	Oshima et al.	514/326
5,744,487	4/1998	Ohshima et al.	514/326
5,780,631	7/1998	Antonsson et al.	514/19

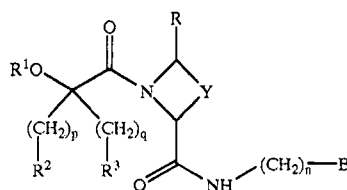
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 185 390	6/1986	European Pat. Off.
0 195 212	9/1986	European Pat. Off.
0 293 881 A2	12/1988	European Pat. Off.
0 362 002	4/1990	European Pat. Off.
0 364 344 A2	4/1990	European Pat. Off.
0 364 344 A3	4/1990	European Pat. Off.
0 468 231 A2	1/1991	European Pat. Off.
0 468 231 A3	1/1992	European Pat. Off.
0 526 877 A2	2/1993	European Pat. Off.
0 526 877 A3	2/1993	European Pat. Off.
0 530 167 A1	3/1993	European Pat. Off.
0 542 525 A2	5/1993	European Pat. Off.
0 599 046 A1	9/1993	European Pat. Off.
0 601 459 A2	6/1994	European Pat. Off.
0 641 779 A1	3/1995	European Pat. Off.
0 648 780 A1	4/1995	European Pat. Off.
0 669 317 A1	8/1995	European Pat. Off.
0 686 642 A2	12/1995	European Pat. Off.
WO 93/11152	6/1993	WIPO
WO 93/18060	9/1993	WIPO
WO 95/01168	1/1995	WIPO
WO 95/23609	9/1995	WIPO
96/03374	2/1996	WIPO
WO 96/25426	8/1996	WIPO

Primary Examiner—Johann Richter
 Assistant Examiner—Dominic Keating
 Attorney, Agent, or Firm—Nixon & Vanderhye

[57] ABSTRACT

There is provided amino acid derivative formula I,



wherein p, q, R¹, R², R³, R⁴, Y, n and B have meanings given in the description which are useful as competitive inhibitors of trypsin-like proteases, such as thrombin, and in particular in the treatment of conditions where inhibition of thrombin is required (e.g. thrombosis) or as anticoagulants.

30 Claims, No Drawings

6,051,568

47

TMS=trimethylsilyl

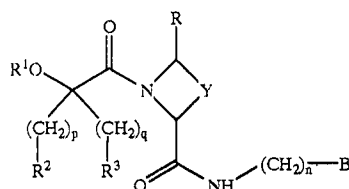
WSCl=water soluble diimide

Z=benzyloxycarbonyl

Prefixes n, s, i and t have their usual meanings: normal, iso, secondary and tertiary. The stereochemistry for the amino acids is by default (S) if not otherwise stated.

What is claimed is:

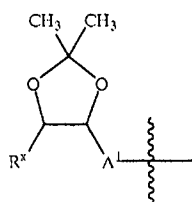
1. A compound of formula I,



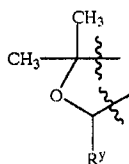
wherein

p and q independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

R¹ represents H, 2,3-epoxypropyl, C₁₋₆ alkyl (which latter group is optionally substituted or terminated by one or more hydroxy group), a structural fragment of formula Ia



wherein A¹ represents a single bond or C₁₋₄ alkylene and R^x represents H or C₁₋₄ alkyl, provided that there are no more than six carbon atoms in the chain R^x-C-C-A¹, or, when p represents 0, together with R² represents a structural fragment of formula Ib,



wherein R^y represents H or C₁₋₃ alkyl;

R² represents H, Si(Me)₃, naphthyl, indolyl, CHR²¹R²² or C₁₋₄ alkyl (which latter group is optionally substituted or terminated by one or more fluorine or hydroxy group) or C₃₋₈ cycloalkyl or phenyl (which latter two groups are optionally substituted by one or more of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, cyano, nitro, methylenedioxy, trifluoromethyl, N(H)R²³, C(O)OR²⁴), or, when p represents 0, together with R¹ represents a structural fragment of formula Ib;

R³ represents H, Si(Me)₃, naphthyl, indolyl, CHR²⁵R²⁶ or C₁₋₆ alkyl (which latter group is optionally substituted or terminated by one or more fluorine or hydroxy group) or C₃₋₈ cycloalkyl or phenyl (which latter two groups are optionally substituted by one or more of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, cyano, nitro, methylenedioxy, trifluoromethyl, N(H)R²⁷, C(O)OR²⁸);

48

R²¹, R²², R²⁵ and R²⁶ independently represent cyclohexyl or phenyl;

R²³ and R²⁷ independently represent H, C₁₋₄ alkyl or C(O)R²⁹;

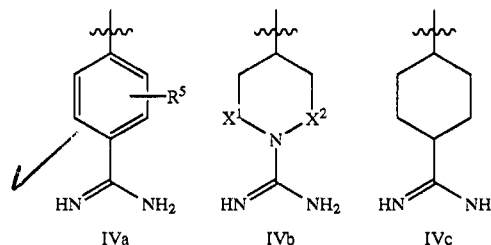
R²⁴, R²⁸ and R²⁹ independently represent H or C₁₋₄ alkyl;

R⁴ represents H or C₁₋₄ alkyl;

Y represents CH₂;

n represents 0, 1, 2, 3 or 4; and

B represents a structural fragment of formula IVa, IVb or IVc



wherein

R⁵ represents H, halo or C₁₋₄ alkyl; and

X¹ and X² independently represent a single bond or CH₂; provided that

(a) when B represents a structural fragment of formula IVa, in which R⁵ is H, a structural fragment of formula IVb, in which X¹ and X² are both CH₂, or a structural fragment of formula IVc;

n represents 1;

R⁴ represents H; and

R¹ represents H or C₁₋₆ alkyl; then

(i) when q represents 0 and R³ represents H, then:—

(1) R² does not represent unsubstituted C₁₋₄ alkyl, Si(Me)₃, naphthyl, indolyl, or C₃₋₈ cycloalkyl or phenyl (which latter two groups are optionally substituted by one or more of C₁₋₄ alky, C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, methylenedioxy, trifluoromethyl and C(O)OR²⁴); and

(2) p does not represent 0, 1 or 2 when R² represents C₁₋₄ alkyl terminated by OH; or

(ii) when p represents 0 and R² represents H; then:—

(1) R³ does not represent C₁₋₆ alkyl, Si(Me)₃, naphthyl, indolyl, or C₃₋₈ cycloalkyl or phenyl (which latter two groups are optionally substituted by one or more of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, methylenedioxy, trifluoromethyl and C(O)OR²⁸); and

(2) q does not represent 0 when R³ represents C₁₋₄ alkyl terminated by OH; or

(iii) R² does not represent H or unsubstituted C₁₋₄ alkyl when R³ represents H or unsubstituted C₁₋₆ alkyl and the total number of carbon atoms in the structural fragment -C((CH₂)_pR²)((CH₂)_qR³) is less than six; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein n represents 1 when B represents a structural fragment of formula IVa, IVc or IVb in which latter fragment X¹ and X² both represent CH₂.

3. A compound as claimed in claim 1 wherein n represents 2 when B represents a structural fragment of formula IVb in which fragment X¹ represents a single bond and X² represents either a single bond or CH₂.

4. A compound as claimed in claim 1 wherein R⁵ represents H when B represents a structural fragment of formula IVa.

D3 343
344



US005744487A

United States Patent [19]

Ohshima et al.

[11] Patent Number: 5,744,487

[45] Date of Patent: Apr. 28, 1998

[54] PROLINEAMIDE DERIVATIVES

[75] Inventors: Masahiro Ohshima; Norimichi Iwase;
Shigeo Sugiyama; Koichi Sugawara;
Misao Okitsu; Yoshikuni Tamao;
Yasuhiro Morinaka, all of Yokohama,
Japan

[73] Assignee: Mitsubishi Chemical Corporation,
Japan

[21] Appl. No.: 378,615

[22] Filed: Jan. 26, 1995

[30] Foreign Application Priority Data

Jan. 27, 1994 [JP] Japan 6-007733

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/40; C07D 207/09

[52] U.S. Cl. 514/326; 514/423; 546/208;
548/406; 548/532; 548/533; 548/535; 548/537;
548/538

[58] Field of Search 514/423, 326;
546/208; 548/406, 532, 533, 535, 537,
538

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,153,176 10/1992 Abe et al. 514/18
5,380,713 1/1995 Balasubramanian 514/18

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

526877 2/1993 European Pat. Off. .

0601459A2 6/1994 European Pat. Off. .
WO9315756 8/1993 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Chemical Abstracts, vol. 104, No. 7, Abstract No. 47665b
(Feb. 17, 1986).

Chemical Abstract Service (CAS) Registry Handbook, 1986
Suppl. (STN DATABASE) RN99742-41-3.

Chemical Abstracts, vol. 103, No. 3, Abstract No. 18900y
(Jul. 22, 1985).

Chemical Abstracts, vol. 92, No. 3, Abstract No. 17850z,
(Jan. 21, 1980).

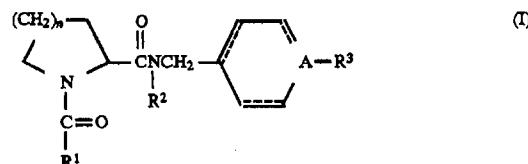
Primary Examiner—Johann Richter

Assistant Examiner—Taofiq A. Solola

Attorney, Agent, or Firm—Wenderoth, Lind & Ponack

[57] ABSTRACT

A prolineamide derivative represented by the formula (I):



or a salt or hydrate thereof or a pharmaceutically acceptable
salt thereof, which has a protease inhibition activity and is
useful as an active ingredient of pharmaceutical composi-
tions is provided.

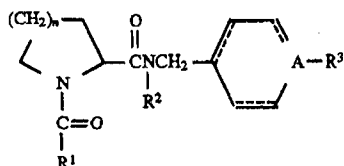
9 Claims, No Drawings

TABLE 3

Example No.	Approximate lethal dose mg/kg	
	Male	Female
4	750	1500
52	Not less than 2000	Not less than 2000
33	Not less than 2000	Not less than 2000
37	Not less than 2000	Not less than 2000

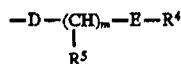
What is claimed is:

1. A prolineamide derivative represented by the formula (I):



wherein:

- A is a carbon atom or a nitrogen atom;
n is an integer of 0 to 2;
a broken line indicates that adjacent carbons are connected by a double or single bond;
R¹ is



wherein:

- D and E independently indicate a single bond or an optionally branched C₁-C₆ alkylene group;
R⁴ is a C₁-C₆ alkyl group;
---OR⁶,
R⁶ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group;
---SR⁷,
R⁷ is a C₁-C₆ alkyl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group;
---SOR⁸,
R⁸ is an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group or an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group;
---SO₂R⁹,
R⁹ is an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group or an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group;
---COR¹⁰,
R¹⁰ is a hydroxyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group or an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group;
---NHR¹¹,
R¹¹ is a C₁-C₆ alkyl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group;
---NHCOR¹²,
R¹² is a C₁-C₆ alkoxy group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyloxy group;

- NHSO₂R¹³,
R¹³ is a C₁-C₆ alkyl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group, an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group, or an optionally substituted 5- to 10-membered heterocyclic group;
an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group;
an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group;
an optionally substituted 5- to 10-membered heterocyclic group; or
---SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶,
R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ independently indicate a C₁-C₆ alkyl group;
R⁵ is a ---OR¹⁷,
R¹⁷ is a hydrogen atom,
---SiR²²R²³R²⁴,
R²², R²³, and R²⁴ independently indicate a C₁-C₆ alkyl group,
a C₁-C₆ alkyl group, or
an optionally substituted 5- to 10-membered heterocyclic group;
---OCOR¹⁸,
R¹⁸ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, an amino group, a C₁-C₆ alkylamino group, a C₂-C₁₂ dialkylamino group or a C₂-C₇ alkenylamino group;
---NHR¹⁹,
R¹⁹ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group;
---NHCOR²⁰,
R²⁰ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ haloalkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, an optionally substituted C₃-C₈ cycloalkyl group, a C₂-C₇ carboxyalkyloxy group, a C₂-C₇ alkenyloxy group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryloxy group, a C₃-C₉ alkoxycarbonylalkoxy group, a C₂-C₁₂ dialkylamino group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyloxy group; or
---NHSO₂R²¹,
R²¹ is a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ haloalkyl group, a C₂-C₇ carboxylalkyl group, an optionally substituted C₆-C₁₀ aryl group, a C₃-C₉ alkoxycarbonylalkyl group or an optionally substituted C₇-C₁₂ aralkyl group; and
m is 0 or 1;
R² is a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group; and
R³ is ---C(=NR²⁵)NH₂,
R²⁵ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₂-C₇ acyl group, a C₂-C₇ acyloxy group, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₂-C₇ alkoxycarbonyl group, a C₂-C₇ alkoxycarbonyloxy group, a hydroxyl group or a C₂-C₇ hydroxyalkylcarbonyloxy group;
---NH---C(=NR²⁵)NH₂,
R²⁵ is a defined above; or
---NHR²⁶,
R²⁶ is a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₂-C₇ acyl group, a C₂-C₇ alkoxycarbonyl group or a 5-C₁-C₃ alkyl-1,3-dioxol-2-on-4-ylmethyl group;
each of said 5- to 10-membered heterocyclic groups is selected from the group consisting of a furan ring, tetrahydrofuran ring, pyran ring, benzofuran ring, chroman ring, thiophene ring, benzothiophene ring, pyrrole ring, imidazole ring, pyrazole ring, triazole ring, pyridine ring, piperidine ring, pyrazine ring, piperazine ring, pyrimidine ring, indole ring, benzimidazole ring,