

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 35

BOGOTÁ, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

920 925

TELEFONO (57) (1) 347-3611

TELEFAX (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 0309/568 00000000

Folios: 12

Fecha (Folio): 2005-12-07 17:17:38

Tramite: 011 PLI-441001 379 FASE NÚM. 329 CUMPLEN

Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Tramite. 011
Evento 379
Actuación 329

Referencia Expediente No **03.097.568**
Asunto Solicitud de patente para **DERIVADOS DE BENZAMIDA**
Solicitante **SANKYO COMPANY, LIMITED**
Fecha de Solicitud 4 de Noviembre de 2003

1 Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, presento junto con este escrito la traducción al español del Informe del Examen Preliminar Internacional emitido por la autoridad internacional, durante la fase Internacional de la presente solicitud de Patente

2 Solicito que se tenga en cuenta esta informacion durante el estudio de la presente solicitud de patente y se continúe con su tramitación

Bogotá, 7 DIC 2005
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T P A No 31 929

005 COLO 01579-841-011-2
JDF/JDF/ID-000178/WPCL1579

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

921

PCT

Traducción

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Archivo de referencia del agente o solicitante

FP200222

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA

Ver Notificación de Remisión de Reporte de Examen Preliminar

Internacional (forma PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No

PCT/JP02/03355

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

03 Abril 2002 (03 04 02)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

05 Abril 2001 (05 04 01)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC

C07D 211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04,
A61K 31/435, 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00,
43/00, 9/10

SOLICITANTE

SANKYO COMPANY, LIMITED

- 1 Este Reporte de Examen Preliminar Internacional se ha preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consiste de un total de 7 hojas, incluyendo esta hoja de portada

922 927

☐ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes a esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT)

Estos anexos consisten de un total de ____ hojas

3 Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

- I ☒ Base del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada de acuerdo con la regla 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, las citaciones y explicaciones apoyan dicha declaración
- VI ☒ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición

03 Abril 2003 (03 04 02)

Fecha de terminación de este reporte

24 Septiembre 2002 (24 09 200)

Nombre y dirección de correspondencia del IPEA/JP

Funcionario Autorizado

Facsímil No (703)305-3230

Tel No

Forma PCT/IPEA/409 (portada)(Julio 1998)

928

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No

PCT/JP02/03355

I Bases del Reporte**1 Con respecto a los elementos de la solicitud internacional ***☒ **La solicitud internacional como se presentó originalmente**☐ **La descripción**

Páginas _____ como se presentó originalmente

Páginas _____, presentadas con la petición

Páginas _____, presentadas con carta de _____

☐ **Las reivindicaciones**

Páginas _____ como se presentó originalmente

Páginas _____, como se corrigió (junto con cualquier declaración) de
acuerdo con el Artículo 19

Páginas _____, presentadas con carta de _____

☐ **Los dibujos**

Páginas _____ como se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la petición

Páginas _____, presentadas con carta de _____

☐ **La parte del listado de secuencias de la descripción**

Páginas _____ como se presentó originalmente

Páginas _____ presentadas con la petición

924

Páginas _____, presentadas con carta de _____

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta autoridad en el idioma en el que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario de acuerdo con este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta autoridad en el siguiente idioma _____, el cual es

- ☐ El idioma de una traducción suministrada para propósitos de búsqueda internacional (de acuerdo con la regla 23 1(b))
- ☐ El idioma de la publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la regla 48 3(b))
- ☐ El idioma de traducción suministrado para propósitos de examen preliminar internacional (de acuerdo con la regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Con respecto a cualquier secuencia de ácido amino y/o nucleótido descrito en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base de la lista de secuencia

- ☐ Contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ Presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita forma legible por computador

925

- ☐ La declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó ha sido suministrada
 - ☐ La declaración de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha suministrado
- 4 ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de
- ☐ La descripción, páginas _____
 - ☐ Los reivindicaciones, Nos _____
 - ☐ Los dibujos, hojas/fig _____
- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas se han considerado que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la Casilla Complementaria (regla 70 2(c)) **

** Las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte ya que ellas no contienen correcciones (Regla 70 16 y 70 17)*

*** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales correcciones se debe referir a de acuerdo con el ítem 1 y se anexan a este reporte*

926

931

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No

PCT/JP02/03355

III Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, (no parecer obvia), o ser aplicable industrialmente no se ha examinado con respecto de

☐ La solicitud internacional completa

☒ Reivindicaciones Nos 24-27

Debido a

☐ La dicha solicitud internacional,, o las dichas reivindicaciones Nos 24-27 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*)

Ver hoja complementaria

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares adelante) o dichas reivindicaciones Nos _____ no son tan claras que no se pudo formar un concepto significativo (*especifique*)

☐ Las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos _____ son inadecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar un concepto significativo

☒ No se ha establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 24-27

2 No se pudo llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falla de la lista de secuencia de aminoácido y/o nucleótido para cumplir con el estándar suministrado por un Anexo C de las Instrucciones Administrativas

☐ no se ha establecido la forma escrita o no cumple con el estándar

☐ no se ha suministrado la forma legible por computador o no cumple con el estándar

Forma PCT/IPEA/409 (Casilla III) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No****PCT/JP02/03355****Casilla Complementaria**

(Para ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no es suficiente)

Continuación de III 1

Las invenciones establecidas en las reivindicaciones
24-27 pertenecen a los métodos para tratamiento del
cuerpo humano mediante terapia

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No

PCT/JP02/03355

V Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial, las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración**1 Declaración****Novedad (N)**Reivindicaciones 4, 5, 11, 12, 14-23 SiReivindicaciones 1-3, 6-10, 13 No**Nivel inventivo (IS)**Reivindicaciones 4, 5, 11, 12, 14 SiReivindicaciones 1-3, 6-10, 13, 15-23 No**Aplicabilidad Industrial (IA)**Reivindicaciones 1-23 Si

Reivindicaciones _____ No

2 Citaciones y Explicaciones

1 WO, 01/09093, a1 (Berlex Laboratornos, Inc), Febrero 2001

Reivindicaciones 1 – 3, 6 y 13

La invención establecida en las reivindicaciones 1-3, 6-10 y 13 no son novedosas y no involucran un nivel inventivo en claudencia del documento 1, citado en el reporte de búsqueda internacional

Documento D1, Ejemplos 3, 4 y 9, describe compuestos representados por la fórmula general (I) en la presente solicitud

Las reivindicaciones 15-23 no involucran un nivel inventivo en claudencia del documento D1

El documento D1 describe compuestos representados por la fórmula (I) que inhibe el factor humano Xa y son útiles como agentes terapéuticos para condiciones tales como infarto del miocardio. Por lo tanto, dada la descripción en el Documento 1, una persona experta en la técnica puede fácilmente confirmar por medio de estudios farmacológicos que los compuestos descritos en los Ejemplos 3, 4 y 9 inhiben el factor humano Xa, e investigue la solicitud de este en agentes terapéuticos para condiciones tales como infarto del miocardio

Las reivindicaciones 4, 5, 11, 12, y 14

Las invenciones establecidas en las reivindicaciones 4, 5, 11, 12, y 14 son novedosas e involucran un nivel inventivo

El documento D1 no describe los compuestos representados por la fórmula (I) en donde R¹ se puede seleccionar de los grupos alquil-sulfonilo, alcóxicarbonilalquilsulfonilo, y carboxialquilsulfonilo, y la estructura de anillo que incluye W es un anillo condensado, y la derivación de dichos compuestos no es obvia a una persona experta en la técnica

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No

PCT/JP02/03355

Ciertos Documentos Citados**VI Ciertos documentos citados****1 Ciertos documentos citados (Regla 70,10)**

Solicitud No

Fecha de Publicación

Patente No

(día, mes, año)

WO 01/30756 A1 [EX]_____
03 Mayo 2001 (03 05 2001)

Fecha de presentación

Fecha de prioridad (reivindicación válida)

(día, mes, año)

(día, mes, año)

25 Octubre 2000 (25 10 2000)_____
28 Octubre 1999 (28 10 1999)**2 Descripciones no escritas (Regla 70 9)**

Clase de descripción no escrita

Fecha de descripción no escrita

(día, mes, año)

Fecha de descripción no escrita que se

refiere a descripciones no escritas

(día, mes, año)

Forma PCT/IPEA/409 (Casilla VI) (Julio 1998)

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03- 97568

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

- PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 555,

DE FECHA 31 DE AGOSTO DE 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 28 DE NOVIEMBRE 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**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 February 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/09093 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 211/46,
309/12, 335/02, A61K 31/4465 31/351 31/382, A61P
7/02

(21) International Application Number PCT/US00/20390

(22) International Filing Date: 27 July 2000 (27.07 2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/146,572 30 July 1999 (30.07 1999) US
Not furnished 24 July 2000 (24.07 2000) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier applications.

US 60/146,572 (CIP)
Filed on 30 July 1999 (30.07 1999)
US Not furnished (CIP)
Filed on 24 July 2000 (24.07 2000)

(71) Applicant (for all designated States except US): HERLEX
LABORATORIES, INC. [US/US]; 15049 San Pablo Ave-
nuce, P.O. Box 4099 Richmond, CA 94804-0099 (US).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) GUILFORD,
William, J. [US/US] 1881 Robin Whipple Way, Belmont,
CA 94002 (US). SAKATA, Steven, T [US/US] 5290
Timber Branch Way San Diego, CA 92130 (US). SHAW,

Kenneth, J. [US/US] 16 Oakmont Court, San Rafael, CA
94901 (US). WU, Shung [US/US]; 24 Bertrand Drive,
Princeton, NJ 08540 (US). XU, Wei [CN/US] 327 Glas-
gow Circle, Danville, CA 94526 (US). ZHAO, Zechun
[CN/US]; 5368 Cerro San Richmond, CA 94803 (US)

(74) Agents ZELANO, Anthony, J. et al. Millen, White, Ze-
lano & Brailigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza 1 Suite
1400, 2200 Clarendon Boulevard, Arlington, VA 22201
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

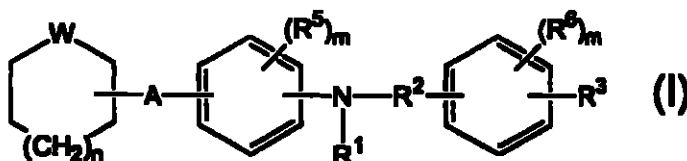
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

— With international search report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

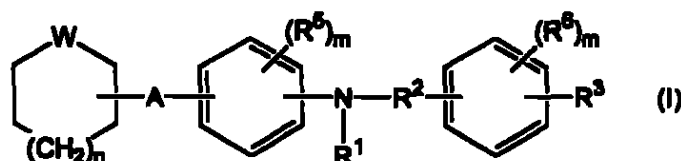
(54) Title. BENZENAMINE DERIVATIVES AS ANTI-COAGULANTS



(57) Abstract This invention is directed to benzenamine derivatives of formula (I) wherein A, W, m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are defined herein. These compounds are useful as anti-coagulants.

WHAT IS CLAIMED IS

- 1 A compound of formula (I)



wherein

A is -O- or -N(R⁷)-,

W is -N(R⁴)- -S- or -O-

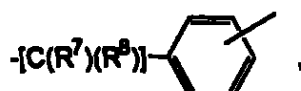
each m is independently 0, 1, 2, 3 or 4,

n is 0 or 1,

R¹ is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl, phenylalylidenyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by alkyl, halo, alkoxy, aralkoxy, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁸, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹ or -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl, monoalkylaminocarbonylalkyl, dialkylaminocarbonylalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by carboxy or alkoxycarbonyl), carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, aminocarbonylalkylcarbonyl, benzyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by alkyl, halo, alkoxy, aralkoxy, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁸, -C(NH)N(H)C(O)R⁹, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁹, or -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), mono[dialkoxycarbonyl]alkylaminocarbonyl, mono[dicarboxy]alkylaminocarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl or dialkylaminosulfonyl,

R² is -[C(R⁷)₂]_m- [C(R⁷)₂]_m-C(O)-N(R⁶)- or -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁶)]=CH ,

or R² is



925 940

- 80 -

R^3 is $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$, $-C(NH)N(H)C(O)R^8$,
 $-C(NH)N(H)S(O)_2R^8$ or $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$.

R^4 is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl,
 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl,
 alkoxycarbonylalkyl, or $-C(NH)CH_3$.

each R^5 is independently hydrogen, alkyl, halo, haloalkyl, nitro, hydroxy, alkoxy, carboxy,
 alkoxycarbonyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl,
 monoalkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl,

R^6 is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aralkoxy (wherein the aryl group is optionally
 substituted by alkyl, halo or alkoxy),

each R^7 and R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl, and

each R^9 is alkyl or aralkyl,

as a single stereoisomer or a mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

2 The compound of Claim 1 wherein

A is $-O-$,

W is $-N(R^4)-$,

each m is independently 0, 1 or 2;

n is 1,

R^2 is $-[C(R^7)]_m-C(O)-N(R^8)-$, and

R^3 is $-C(NH)NH_2$,

3 The compound of Claim 2 selected from the group consisting of the following

4-(N'' -(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy- N' -(N' -(3-
 amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,

4-(piperidin-4-yl)oxy- N' -(N' -(6-hydroxy-3-
 amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine

4-(N'' -(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy- N' -(N' -(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)-
 methylbenzenamine,

4-(N'' -(acetyl)piperidin-4-yl)oxy- N' -(N' -(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)-
 methylbenzenamine,

4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(aminocarbonylmethyl)-*N*-((*N'*-(3-amidinophenyl)amino)carbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(1-(*N'*-(3-amidinophenyl)aminocarbonyl)ethyl)benzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-((*N'*-(3-amidinophenyl)amino)carbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(methyl)-*N*-((*N'*-(3-amidinophenyl)amino)carbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)-methylbenzenamine
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(methyl)-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)-methylbenzenamine,
4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(*N'*-(3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(1-Iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(1-methylethyl)-*N*-(*N'*-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(1-methylethyl)-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine,
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(1-methylethyl)-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine, and
4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(*N'*-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)aminocarbonyl)methylbenzenamine

937
942

- 82 -

4 The compound of Claim 1 wherein

A is -O-,

W is -N(R⁴)-,

each m is independently 0, 1 or 2,

n is 1,

R² is -[C(R⁷)₂]_m-, and

R³ is -C(NH)NH₂,

5 The compound of Claim 4 selected from the group consisting of the following

4-(piperidin-4-yl)oxy-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)propyl)benzenamine,

4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)propyl)benzenamine,

4-(N'-methylpiperidin-4-yl)oxy-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)propyl)benzenamine,

4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)propyl)benzenamine,

4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)propyl)benzenamine,

4-(piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-1-yl)benzenamine,

4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-1-yl)benzenamine,

4-(N'-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-1-yl)benzenamine, and

4-(N'-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-1-yl)benzenamine

6 The compound of Claim 1 wherein

A is -O-

W is -N(R⁴)-,

each m is independently 0, 1 or 2,

n is 1,

R² is -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁸)]=CH-,

98943

- 83 -

R³ is -C(NH)NH₂, and

R⁸ is hydrogen

7 The compound of Claim 6 selected from the group consisting of the following

- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-nitro-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-nitro-N-(carboxymethyl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-ethoxycarbonyl-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-ethoxycarbonyl-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-fluoro-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(2-(ethoxycarbonyl)propyl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-ethoxycarbonyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3,5-difluoro-N-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

939
944

- 84 -

- 4-(*N*-acetyl piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N*-(1-aminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3,5-difluoro-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-*N*-(1-methylethyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-fluoro-*N*-(methoxycarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(methoxycarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(methyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(aminocarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-fluoro-*N*-(aminocarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-nitro-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-methoxycarbonyl-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N*-(1-iminoethyl) piperidin-4-yl)oxy-3-methoxycarbonyl-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-acetyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-((1-methylethyl)carbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(benzyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1-methylethyl)carbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(benzyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-acetyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(methoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-acetyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(methoxycarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(benzyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-((1-methylethyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(aminocarbonyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(methoxycarbonyl)-*N*-(2-(methoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(aminocarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1-methylethyl)carbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(ethoxycarbonyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(nitro)-*N*-(aminocarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-

- amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(ethoxycarbonylmethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(ethoxycarbonyl)ethylcarboxyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1,2-di(ethoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1,2-di(carboxy)ethyl)aminocarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarboxyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarboxyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(2-(carboxy)ethylcarboxyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1,2-di(ethoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(ethoxycarbonyl)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(carboxymethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarboxyl)-*N*-(3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1,2-di(carboxy)ethyl)aminocarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(carboxy)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
- 4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((1,2-di(carboxy)ethyl)aminocarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
- 4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(carboxy)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine

948
243

- 58 -

4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(ethoxycarbonyl)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(carboxy)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(*N'*-(methyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(ethoxycarbonyl)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(*N'*-(carboxymethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(*N'*-(carboxymethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-((3,4-di(carboxy)phenyl)carbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(*N'*-(carboxymethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,

4-(piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine and

4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)-*N*-(3-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine

8 The compound of Claim 1 wherein

A is -O-

W is -N(R⁴)-,

each m is independently 0, 1 or 2;

n is 1,

R² is -[C(R⁷)₂]_n-[C(R⁸)]=CH-,

R³ is -C(NH)NH₂, and

R⁶ is methyl

9 The compound of Claim 8 selected from the group consisting of the following

4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(nitro)-*N*-(2-methyl-3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine

- 89 -

4-(piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(N'-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-N-(2-methyl-3-(6-benzyloxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine
 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine,
 4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine and
 4-(N'-(carboxymethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(2-(carboxy)ethylcarbonyl)-N-(2-methyl-3-(6-hydroxy-3-amidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine

10 The compound of Claim 1 wherein

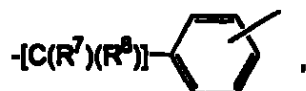
A is -O-,

W is -N(R⁴)-,

each m is independently 0, 1 or 2

n is 1,

R² is



and R³ is -C(NH)NH₂

11 The compound of Claim 12 selected from the group consisting of the following

4-(N'-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-nitro-N-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine,

- 90 -

4-(*N'*-(acetyl)piperidin-4-yl)oxy-3-methoxy-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-(3-
 (3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine;
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(carboxymethyl)-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine,
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-(ethoxycarbonyl)-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)-
N-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)benzenamine, and
 4-(*N'*-(1-iminoethyl)piperidin-4-yl)oxy-3-carboxy-*N*-(3-(3-amidinophenyl)benzyl)-*N*-(3-(3-
 amidinophenyl)benzyl)benzenamine

12 The compound of Claim 1 wherein

A is -O-,

W is -O- or -S-

each m is independently 0, 1 or 2,

n is 1,

R² is -[C(R⁷)₂]_m-[C(R⁸)]=CH-, and

R³ is -C(NH)NH₂

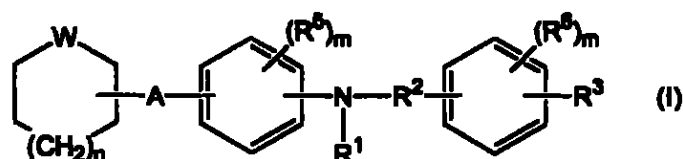
13 The compound of Claim 14 selected from the group consisting of the

following

4-(tetrahydropyran-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(6-hydroxy-3-aminidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine and

4-(thien-4-yl)oxy-3-trifluoromethyl-N-(3-(6-hydroxy-3-aminidinophenyl)prop-2-en-1-yl)benzenamine

14 A pharmaceutical composition useful in treating a human having a disease-state characterized by thrombotic activity which composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



wherein

A is -O- or -N(R⁷)-,

W is -N(R⁴)- -S- or -O-,

each m is independently 0, 1, 2, 3 or 4

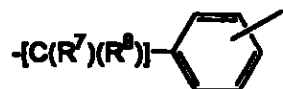
n is 0 or 1,

R¹ is hydrogen, alkyl alkylcarbonyl, phenylaldehydyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by alkyl, halo alkoxy, aralkoxy, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁸, -C(NH)N(H)C(O)R⁸, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁸ or -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷), alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl monoalkylaminocarbonylalkyl dialkylaminocarbonylalkyl, alkoxycarbonyl phenylcarbonyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by carboxy or alkoxycarbonyl), carboxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl aminocarbonylalkylcarbonyl, benzyl (wherein the phenyl group is optionally substituted by alkyl halo, alkoxy aralkoxy, -C(NH)-NH₂, -C(NH)N(H)OR⁷, -C(NH)N(H)C(O)OR⁸, -C(NH)N(H)C(O)R⁸, -C(NH)N(H)S(O)₂R⁸, or -C(NH)N(H)C(O)N(H)R⁷) mono[dialkoxycarbonyl]alkylaminocarbonyl mono[dicarboxy]alkylaminocarbonyl, alkylsulfonyl arylsulfonyl or dialkylaminosulfonyl,

952
747

- 92 -

R^2 is $-[C(R^7)]_{2m}-$, $-[C(R^7)]_{2m}-C(O)-N(R^8)-$, or $-[C(R^7)]_{2m}-[C(R^8)]=CH-$
or R^2 is



R^3 is $-C(NH)NH_2$, $-C(NH)N(H)OR^7$, $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$, $-C(NH)N(H)C(O)R^8$,
 $-C(NH)N(H)S(O)_2R^8$, or $-C(NH)N(H)C(O)N(H)R^7$.

R^4 is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl,
dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, alkoxycarbonyl, carboxyalkyl,
alkoxycarbonylalkyl, or $-C(NH)CH_3$.

each R^5 is independently hydrogen, alkyl, halo, haloalkyl, nitro, hydroxy, alkoxy, carboxy,
alkoxycarbonyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl,
monoalkylaminocarbonyl, or dialkylaminocarbonyl,

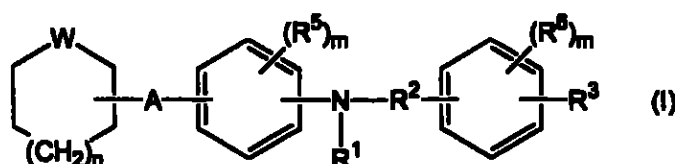
R^6 is hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aralkoxy (wherein the aryl group is optionally
substituted by alkyl, halo or alkoxy),

each R^7 and R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl, and

each R^9 is alkyl or aralkyl

as a single stereoisomer or a mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof
and a pharmaceutically acceptable excipient.

15 A method of treating a human having a disease-state characterized by
thrombotic activity, which method comprises administering to a human in need thereof a
therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



wherein

A is $-O-$ or $-N(R^7)-$,

W is $-N(R^4)-$, $-S-$ or $-O-$

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

2020
Bogotá, D C , 03/08/2007

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)
SANKYO COMPANY, LIMITED

ASUNTO	Radicación	03 97588
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	9721
	Folios	006

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica

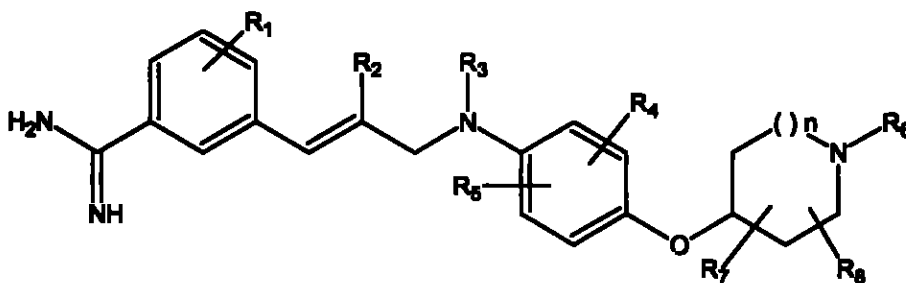
1 Documentos estudiados

- | | | |
|-----|-------------------------|------------------|
| 1 1 | <u>Descripción</u> | Folios 458 a 897 |
| 1 2 | <u>Reivindicaciones</u> | Folios 898 a 906 |
| 1 3 | <u>Proridad</u> | Folios 13 a 167 |

JP 2001-107615 de 05/04/2001

2 Objeto de la invención

- Título de la solicitud **Derivados de Benzamidina**
- La invención hace referencia a derivados de benzamidina, sales y profármacos farmacológicamente aceptables que presentan actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado, además se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea que comprende una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo



Reivindicaciones 1 a 14 Se reivindica un compuesto de la fórmula (I) y dentro de las modalidades especiales de la invención se encuentran

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

Reivindicaciones 15 a 19 Se reivindica una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva para prevención o tratamiento de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las cláusulas precedentes, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo

Reivindicaciones 20 a 23 Se reivindica el uso de un compuesto como el que se reclama en las cláusulas precedentes, su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con la coagulación sanguínea, embolia cerebral, infarto de miocardio o de una enfermedad circulatoria periférica

- De acuerdo con el solicitante el problema técnico persistente está relacionado con el tratamiento de enfermedades asociadas a los factores de la coagulación sanguínea. Los fármacos comúnmente utilizados, tal es el caso de Warfarina han observado sangrado permanente como parte de los efectos adversos relacionados con su administración y por lo tanto se requería del diseño de agentes mejorados contra la coagulación partiendo del hecho de que el factor X de coagulación sanguínea activado exhibe actividad anticoagulante. Incidentalmente algunos derivados aromáticos de amidina y otros de amidinonaftilo se han considerado inhibidores antagonistas competitivos del factor X de coagulación sanguínea activado.

Para solucionar este problema técnico los inventores han encontrado compuestos que tienen actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado y además han estudiado la actividad farmacológica de varios derivados de benzamidina específicos con estructura química especial, los cuales exhiben una excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sin que intervengan en la actividad de la tripsina

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección **A61K** ³¹/₄₃₈ // ³¹/₄₄₈ // ³¹/₄₅₄ // ³¹/₄₉₄₅ // ³¹/₄₆ // **A61P**⁷/₀₂ de la **Clasificación Internacional de Patentes**

3 De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las cláusulas 1 a 13 relativas a compuestos farmacéuticos de fórmula estructural (I) definen ciertas connotaciones de radicales químicos en términos de la función química sin especificar el número de átomos de carbono que conforman la estructura del radical o su especie alquilo, alquénilo, alquínilo, etc

Esta situación se evidencia en la definición que se hace de los radicales R₄, R₅, R₆ para los que se establece que pueden considerarse como sustituyentes los grupos carboxilo, carbamilo como connotaciones especiales de dichos radicales. Y en el caso particular del radical R₆ se establece como posibles connotaciones especiales "un grupo heterociclo" o "un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por heterociclo" sin determinar la categoría funcional del heterociclo, el número de heteroátomos y el número de carbonos que los acompaña en el ciclo o si el heterociclo es fusionado o simple, saturado o insaturado.

Dentro de las mismas cláusulas se establece de manera indeterminada que los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ pueden considerarse sales o profármacos sin que se defina claramente la estructura de los grupos que pueden actuar como protectores o modificadores de la liberación o absorción del principio activo. Un conocedor de la materia sabe que los grupos que actúan modificando la liberación del fármaco ya sea como intermedios de liberación o derivados bioreversibles corresponden a modificaciones de la estructura química que pueden ser de diversas clases: ésteres, fosfatos, nitratos y sulfatos, amidas, azodervados, fosfamidas, glicósidos, éteres y cetales, los cuales logran modificar las propiedades físico-químicas de la molécula hasta el punto de disminuir o exacerbar la actividad farmacológica de los mismos.

Así las cosas, resulta indispensable que el interesado defina con claridad el alcance de las expresiones "profármaco y sal" a fin de realizar una interpretación inequívoca del objeto patentable y dar cumplimiento a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

- Las cláusulas 15 a 19 acusan problemas de definición porque no sólo reivindican composiciones farmacéuticas de sustancias activas de la fórmula estructural (I) si no que identifican como parte de su esencia la capacidad para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea, la embolia cerebral, el infarto del miocardio y las enfermedades circulatorias periféricas.

Esta manera de definir la materia no permite una identificación inequívoca del objeto que realmente se quiere proteger porque incluye además de la composición cualitativa de la fórmula farmacéutica la aptitud de uso de la composición, es decir el resultado que se espera obtener a través de la administración de las composiciones, a saber la prevención de la embolia o su tratamiento, la prevención del infarto y además de las enfermedades circulatorias periféricas.

En consecuencia, en tanto se quiera proteger una composición de materia ésta debe definirse sólo en términos de los elementos y las proporciones de los mismos dentro de la formulación, de tal suerte que se cumpla a cabalidad con los requisitos establecidos por la norma andina.

4 Reivindicaciones relativas a un uso (artículo 14 D 486)

- Las reivindicaciones 20 a 23 contemplan el uso de un compuesto como el que se definió en las cláusulas 1 a 14 y teniendo en cuenta que la norma Andina en su artículo 14 establece como objetos patentables sólo aquellos que se relacionan con productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología, resulta evidente que la materia reclamada a lo largo de las cláusulas citadas comete un flagrante incumplimiento de las disposiciones señaladas por el legislador Andino.

Así las cosas, se recomienda al interesado eliminar del alcance de su invención las reivindicaciones 20 a 23 relativas al uso de los compuestos farmacéuticos para dar continuidad a la evaluación del estado del arte más próximo sobre las cláusulas 1 a 19 relativas a productos farmacéuticos

5 Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 05/04/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta

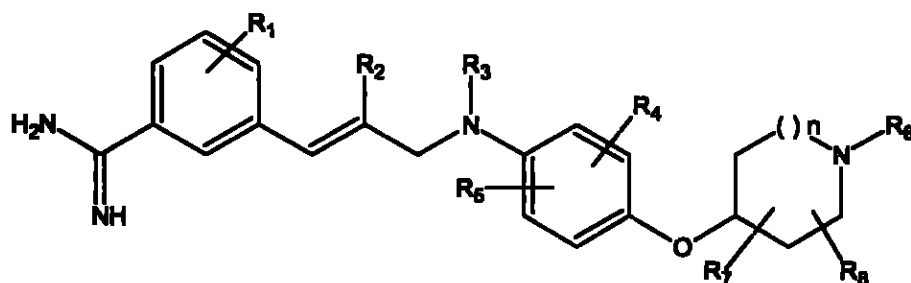
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO0109093 *	"Benzenamine derivatives as anti-coagulants"	08/02/2001

* Anterioridad D1 ver folios 933 a 947

6 Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 19 reivindican compuestos que responden a la estructura molecular de la fórmula (I) a continuación relacionada



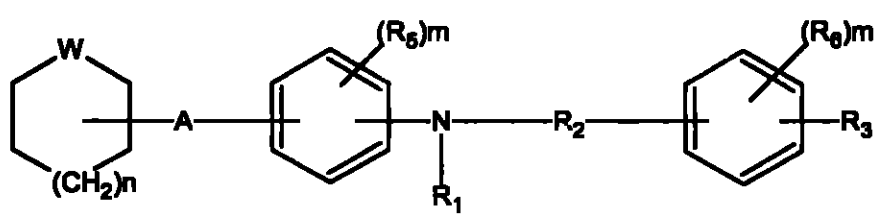
Y dentro de los ejemplos más relevantes cita a los compuestos químicos

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-pindil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

La anterioridad D1 por su parte establece que existen derivados de bencenamina que presentan propiedades anticoagulantes y que responden al núcleo



Para la cual
W es NR₄ y R₄ es H
n es 0 ó 1
A es O
R₁ es hidrógeno, alquilo entre otros
R₂ es -[C(R₇)₂]_m - y R₇ es hidrógeno, alquilo, o R₂ puede ser -[C(R₇)₂]_m-[C(R₈)]=CH y R₈ puede ser hidrógeno o alquilo
m es 0, 1 ó 2
R₃ -C(NH)NH₂
R₆ es -H, alquilo, hidroxilo

Al efectuar la comparación elemento por elemento entre las fórmulas (I) de la solicitud y (I) de la antenondad D1 se encuentra que las características estructurales que reivindica la solicitud ya se habían revelado en el arte próximo y si se estudian con detalle las modalidades especiales de la invención definidas para los radicales R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ en las rervindicaciones 2 a 7 de la solicitud es posible encontrar compuestos idénticos a los divulgados con antelación en la publicación D1, basta sólo con reemplazar las connotaciones citadas en el aparte anterior para hallar que se trata de estructuras homólogas y por consiguiente no puede afirmarse que el diseño estructural de los compuestos de la invención es novedoso

En consecuencia, al existir identidad estructural entre la matena reclamada y aquella que contempla el estado de la técnica más próximo, se configura una falta flagrante al requisito de **NOVEDAD** que establece la norma andina para la concesión de patentes

7 Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0109093	1 a 19	NOVEDAD

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 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

958
953


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
10 AGO 2007

CONCEPTO TECNICO No 1232	EXAMINADOR TECNICO Código No 202044
---------------------------------	---

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03-97568 PCT/JP02/03355 Cap II	Fecha de presentación	04/11/2003
Nº Prioridad	JP2001-107615	Fecha de Prioridad	05/04/2001

Palabras clave	Derivados de Benzamida
----------------	------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA		
A61K31/435	A61K31/445	A61K31/454

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO02/081448

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO0109093	NOVEDAD	1 a 19

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv Afectadas

Observaciones	

Fecha del examen	03/08/2007