

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-109982

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DETERMINADOS CONDUESTOS DE 1-(D-CICLOPENTIL-GLICINIL)-4-(PIPERIDEN-4-IL) PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XA DE SERINA PROTEASA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/495

71. SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285. E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C., NOVIEMBRE 02, 2004.

(5)

OLARTE RAISBECK



04/25

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04189982 00000000 Folios: 70
 Fecha (MM): 2004-11-02 17:24:03
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis
 Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
 Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
 DE AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____
 E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
 APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
 100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
 E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
 TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: Michael Robert Wiley; Gary Lowell Engel.

Dirección: 1471 Hinters Glen, Zionsville, IN 46077 E.U.A.; 1984 Inverness
 Place, Greenwood, IN 46143 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/007794

Fecha Marzo 24, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/084929

Fecha Octubre 16, 2003

6

**Título (54) DETERMINADOS COMPUESTOS DE 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-
 (PIPERIDIN-4-IL)PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XA DE SERINA
 PROTEASA.**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 211/58,

A61K 31/495

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 1, 2002

(31) Número de Solicitud

60/368,523

9

Comprobante de pago No. 85,616

Fecha 04-11-02

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

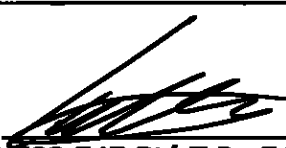
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

NIT : 600176089-2

3

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 85,616
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04109982 00000000 Folios: 70
Fecha (MD): 2004-11-02 17:24:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32534099	02/11/2004	1,397,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

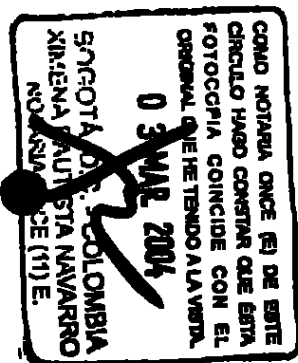
Marlen Neira C

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RALSBECK

OLARTE RALSBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-65 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

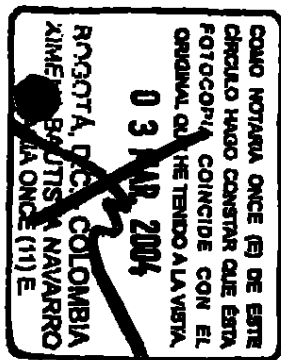
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana Maria Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America



SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

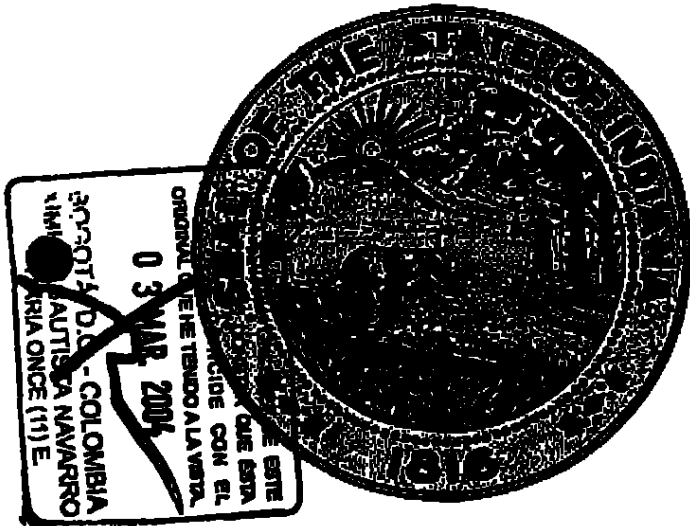
Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FREEM, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-65 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

8

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

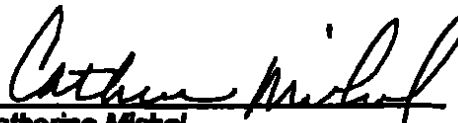
4. Que
con sede principal ubicada en

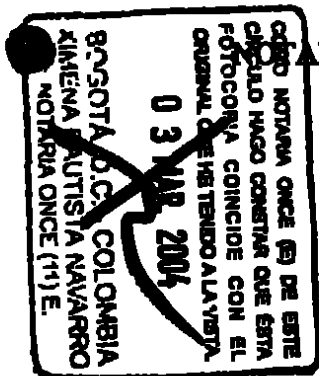
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County



CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/084929 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58,
A61K 31/495, A61P 7/02

(21) International Application Number:
PCT/US2003/007794

(22) International Filing Date: 24 March 2003 (24.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/368,523 1 April 2002 (01.04.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WILEY, Michael,
Robert [US/US]; 1471 Hunters Glen, Zionsville, IN 46077
(US). ENGEL, Gary, Lowell [US/US]; 1984 Inverness
Place, Greenwood, IN 46143 (US).

(74) Agents: HAY, Martin, Alexander et al.; Martin A. Hay
& Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire
SK11 6LP (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

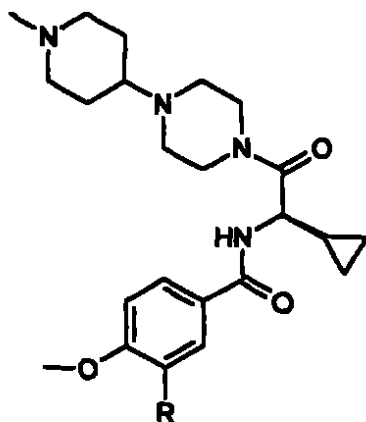
21 May 2004

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 21/2004 of 21 May 2004, Section II

[Continued on next page]

(54) Title: CERTAIN 1-(D-CYCLOPROPYLGLYCINYL)-4-(PIPERIDIN-4-YL)PIPERAZINE COMPOUNDS AS INHIBITORS
OF THE SERINE PROTEASE FACTOR Xa



(I)

(57) Abstract: The compounds of formula (I) in which R represents a
hydrogen atom or a fluorine atom, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof are Factor Xa inhibitors useful in the treatment of thrombotic dis-
orders.

WO 2003/084929 A1

CERTAIN 1-(D-CYCLOPROPYLGLYCINYL)-4-(PIPERIDIN-4-YL) PIPERAZINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF THE SERINE PROTEASE FACTOR XA

The present invention relates to compounds useful as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions comprising the compounds, to a process for preparing the compounds, to
5 intermediates useful in the preparation of the compounds, and to use of the compounds as pharmaceuticals.

Cardiovascular disease continues to present a major worldwide health problem, and is a common cause of serious illness and death.

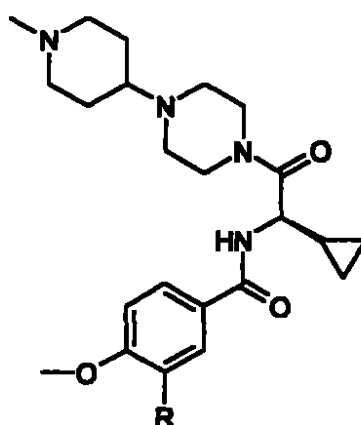
10 One line of investigation being pursued by researchers in the search for new treatments for cardiovascular disease is based upon the hypothesis that an inhibitor of the serine protease, Factor Xa, may be useful as an anticoagulant agent in the treatment of thrombotic disease.

15 Inhibitors of Factor Xa are known. For example, WO 01/96323 disclose certain compounds containing an aromatic group, a glycine residue that bears a cyclic group and a 4-substituted piperazinyl group. The cyclic group may be a cycloalkyl group, such as cyclopentyl or cyclohexyl,
20 but a preference is expressed for compounds in which the cyclic group is a phenyl group.

Surprisingly, it has now been found that by selecting from within the scope of WO 01/96323 a 4-methoxyphenyl or 3-fluoro-4-methoxyphenyl group as the aromatic group, a
25 cyclopropylglycine group as the glycine residue and a 1-methylpiperidin-4-ylpiperazinyl group as the 4-substituted piperazinyl group, compounds may be obtained that are selective Factor Xa inhibitors and have particularly advantageous properties.

30 Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I)

-2-



(I)

in which R represents a hydrogen atom or a fluorine atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 The compounds of formula (I) have been found to be potent and selective inhibitors of the serine protease, Factor Xa, to have good anticoagulant activity in human plasma, to have good plasma exposure upon oral administration to mammals, and to possess particularly
10 advantageous pharmacological and toxicological profiles of activity.

 The compounds of formula (I) may also be referred to by the chemical names 1-(4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine and 1-(3-
15 fluoro-4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine.

 It will be appreciated that the compounds of formula (I) contain a center of asymmetry that has the (D) configuration. The compounds may therefore exist and be
20 isolated in a mixture with the corresponding (L) isomer, such as a racemic mixture, or separately. Preferably the compounds are isolated substantially free of the (L) isomers.

 It will also be appreciated that the compounds of
25 formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be isolated in the form of solvates, and accordingly that

11

-3-

any such solvate is included within the scope of the present invention.

Examples of pharmaceutically acceptable salts include hydrochloride, fumarate and maleate acid addition salts.

5 It will be appreciated that the compounds of formula (I) contain two basic nitrogen atoms and may therefore form mono and di-acid addition salts.

One group of compounds of formula (I) is that in which R is a hydrogen atom.

10 Particular compounds in which R represents a hydrogen atom are:-

1-(4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine and the hydrochloride, fumarate and maleate acid addition salts thereof, especially
15 the dihydrochloride, difumarate and dimaleate acid addition salts.

Crystalline dihydrochloride, difumarate and dimaleate acid addition salts have been prepared and characterized by differential scanning calorimetry (DSC):-
20 dihydrochloride: decomposes before melting;
difumarate: 222.8°C (onset), 225.4°C (peak); and
dimaleate: 195.8°C (onset), 202.0°C (peak).

Particular mention is made of 1-(4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine
25 difumarate in crystalline form.

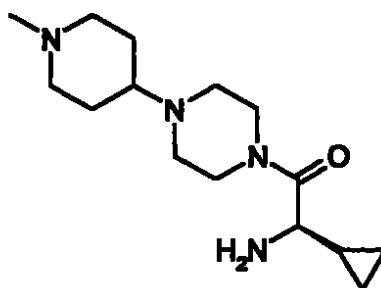
Another group of compounds of formula (I) is that in which R is a fluorine atom.

Particular compounds in which R represents a fluorine atom are:-
30 1-(3-fluoro-4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; and the hydrochloride acid addition salts.

-4-

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may be prepared by a process which comprises:

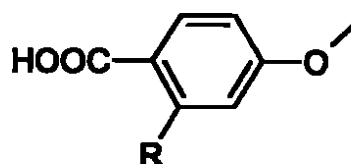
(a) reacting a compound of formula (II)



5

(II)

or a salt thereof (such as the trihydrochloride), with a compound of formula (III)

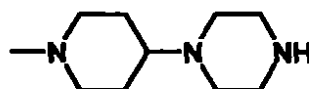


10

(III)

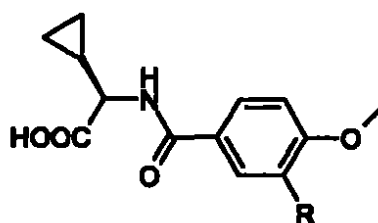
or a reactive derivative thereof; or

(b) reacting a compound of formula (IV)



(IV)

15 or a salt thereof (such as the dihydrobromide), with a compound of formula (V)



(V)

or a reactive derivative thereof;

20 followed, if a pharmaceutically acceptable salt is desired, by forming a pharmaceutically acceptable salt.

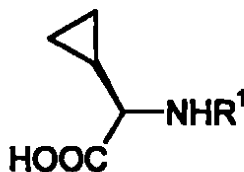
12

-5-

The reaction between the compound of formula (II) with the compound of formula (III) may conveniently be performed employing reagents and reaction conditions conventionally used for the formation of an amide bond. The reaction is
5 conveniently carried out in the presence of a benzotriazole-based reagent such as 1-hydroxybenzotriazole or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole and a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, in an inert organic solvent such as
10 dimethylformamide and/or methylene chloride. The reaction is conveniently conducted at a temperature of from 0 to 50 °C, preferably at ambient temperature. If a salt of a compound of formula (II) is used, the reaction is conveniently performed in the additional presence of a base
15 such as triethylamine. Other suitable reagents and solvents are known in the art, for example an acid halide, such as p-anisoyl chloride in the presence of a base, such as triethylamine.

The reaction between the compound of formula (IV) with
20 the compound of formula (V) may conveniently be performed employing reagents and reaction conditions conventionally used for the formation of an amide bond, for example as described above for the reaction of a compound of formula (II) with a compound of formula (III).

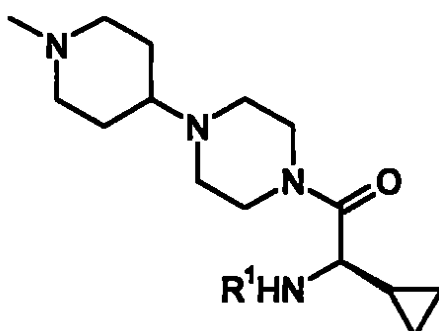
25 The compounds of formula (II) may be prepared by reacting a compound of formula (IV) with a compound of formula (VI)



(VI)

30 in which R¹ represents an amino protecting group, such as t-butoxycarbonyl (Boc) to afford a compound of formula (VII)

-6-

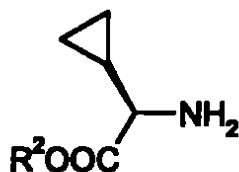


(VII)

followed by removing the protecting group.

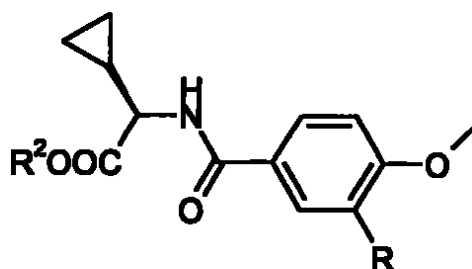
The compound of formula (IV) is known, and is also
5 referred to as 1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine.

The compounds of formula (V) may be prepared by
reacting a compound of formula (VIII)



(VIII)

10 in which R² represents a carboxyl protecting group, for
example a (1-6C)alkyl group, such as methyl or ethyl, with a
compound of formula (III) to afford a compound of formula
(IX)



(IX)

15 followed by removing the protecting group.

The compounds of formulae (VI) and (VIII) are known or
may be prepared from (D)-cyclopropylglycine using
conventional methods for the protection of the carboxy or
20 amino group in an amino acid. (D)-Cyclopropylglycine may
conveniently be prepared from cyclopropanecarboxaldehyde

-7-

using (R)-(+)- α -methylbenzylamine by the method described in United States patent number 6,090,982, or by using a procedure referenced therein.

The compounds of formula (III) are well known.

5 The protection of amino and carboxylic acid groups is described in McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, NY, 1973, and Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. Examples of carboxy protecting groups include
10 C₁-C₆ alkyl groups such as methyl, ethyl, t-butyl and t-amyl; aryl(C₁-C₄)alkyl groups such as benzyl, 4-nitrobenzyl, 4-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, benzhydryl and trityl; silyl groups such as trimethylsilyl
15 and t-butyldimethylsilyl; and allyl groups such as allyl and 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl.

 Examples of amine protecting groups include acyl groups, such as groups of formula R³CO in which R³ represents C₁-₆ alkoxy, phenyl C₁-₆ alkoxy, or a C₃-₁₀
20 cycloalkoxy, wherein a phenyl group may be optionally substituted, for example by one or two of halogen, C₁-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkoxy.

 Preferred amino protecting groups include benzyloxycarbonyl (CBz) and t-butoxycarbonyl (Boc).

25 Certain of the intermediates described herein, for example the compounds of formulae (II) and (V), are believed to be novel and accordingly are provided as further aspects of the invention.

 The compounds of the invention may be administered by
30 any convenient route, e.g. into the gastrointestinal tract (e.g. rectally or orally), the nose, lungs, musculature or vasculature or transdermally. The compounds may be administered in any convenient administrative form, e.g. tablets, powders, capsules, solutions, dispersions,

-8-

suspensions, syrups, sprays, suppositories, gels, emulsions, patches etc. Such compositions may contain components conventional in pharmaceutical preparations, e.g. diluents, carriers, pH modifiers, sweeteners, bulking agents, and
5 further active agents. If parenteral administration is desired, the compositions will be sterile and in a solution or suspension form suitable for injection or infusion. Such compositions form a further aspect of the invention.

Viewed from this aspect the invention provides a
10 pharmaceutical composition, which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to another aspect, the present invention
15 provides the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

According to another aspect, the present invention provides the use of the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the
20 manufacture of a medicament for the treatment of a thrombotic disorder.

According to another aspect, the present invention provides a method of treating a thrombotic disorder in a subject requiring treatment, which comprises administering
25 an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The subject may be a human or a non-human animal, such as a non-human mammal, for example a cat, dog, horse, cow or sheep.

30 The thrombotic disorder may be, for example, venous thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, myocardial ischaemia, myocardial infarction or cerebral thrombosis. The compounds may also be used in accordance with the method of the invention in the treatment of acute

M

-9-

vessel closure associated with thrombolytic therapy and restenosis, for example after transluminal coronary angioplasty or bypass grafting of the coronary or peripheral arteries, and in the maintenance of vascular access patency
5 in long term hemodialysis patients.

The dosage of the compound of formula (I) will depend upon the nature and severity of the condition being treated, the administration route and the size and species of the subject. In general, quantities in the range of from 0.01
10 to 100 μM /kg bodyweight will be administered.

As used herein, the term "treatment" includes prophylactic use. The term "effective amount" refers to the amount of the compound of formula (I) that is effective to reduce or inhibit the development of the symptoms of the
15 thrombotic disorder being treated.

The compound according to the invention may be administered alone or in combination with an anticoagulant having a different mode of action or with a thrombolytic agent.

20 The following Examples illustrate the invention.

Abbreviations used follow IUPAC-IUB nomenclature. The following abbreviations are used throughout: Boc (tertiary-butyloxycarbonyl), Calcd (calculated), DMSO (dimethyl sulfoxide; perdeuterated if for NMR), EDCI
25 (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride), ES-MS (electron spray ionization mass spectrum), HOBt (1-hydroxy-benzotriazole), HPLC (high-performance liquid chromatography with t_r as retention time), MeOH (methanol), NMR (nuclear magnetic resonance),
30 TFA (trifluoroacetic acid).

Example 1

1-(4-Methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazine.

-10-

A. D-Cyclopropylglycine

The amino acid is obtained from cyclopropane-carboxaldehyde, conveniently by using (R)-(+)- α -methylbenzylamine and the procedure of US Patent 6,090,982, or by using a procedure referenced therein.

B. Boc-D-cyclopropylglycine

A solution of D-cyclopropylglycine (46.1 g, 0.4 mol) in a mixture of dioxane (600 mL), water (300 mL) and 1 N NaOH (480 mL, 0.48 mol) is stirred cooled to 0-5 °C in an ice bath. Di-tert-butyl dicarbonate (105 g, 0.48 mol) is added slowly, and stirring is continued at room temperature for 0.5 h. The solution is concentrated in vacuo to about 500 mL, cooled in an ice-water bath, covered with a layer of ethyl acetate (500 mL) and acidified with a dilute aqueous solution of KHSO₄ to pH 2-3. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (500 mL) and the extraction repeated until no product remains. The ethyl acetate extracts are pooled, washed with water (0.5 L), brine (0.5 L), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give a white solid (78 g, 90.6 %). $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c=1.02, MeOH). ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.9 (sb, 1H), 5.09 (sb, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (d, 1H), 0.4-0.7 (m, 4H).

C. 1-(Boc-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine

Boc-D-cyclopropylglycine (216 g, 1.0 mol) and 1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine (192 g, 1.05 mol) are slurried in anhydrous CH₂Cl₂ (3.2 L) under N₂. The mixture is then cooled to 0-5 °C in an ice bath. To this mixture, 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) monohydrate (149 g, 1.1 mol) and diisopropylethylamine (136 g, 1.05 mol) are added, followed by slow addition of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-

15

-11-

ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (211 g, 1.1 mol) maintaining temp at 0-5 °C for 1 h. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature overnight. The reaction is then quenched with the addition of saturated (satd)

5 aqueous NaHCO₃ (3 L) and extracted with methylene chloride (2 L). The layers are separated. The organic layer is washed again with satd NaHCO₃ (3 L), brine (2 L), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the crude product as a viscous oil (415 g, 109%) which is used directly.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.91 (d, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.41 (sb, 4H), 2.74 (d, 2H), 2.40 (sb, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.79 (t, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.05 (m, 1H), 0.93 (d, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.26 (m, 1H).

15 D. 1-(D-Cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazine trihydrochloride

1-(Boc-D-cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine (crude, 415 g, 1.0 mol) is dissolved in anhydrous methanol (1.5 L). To this solution is added HCl-

20 MeOH (380 g/1.5 L, 10.4 mol) solution at 0 °C. The reaction mixture is stirred and slowly warmed to room temperature for 2 h. Ethyl acetate (2 L) is then added with stirring.

Stirring is continued for 1 h at 0-5 °C, and product

precipitates out as a white powder which is filtered and

25 dried under vacuum at 45 °C to give the title compound as a white solid (357 g, 91.7%).

¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ 8.4 (bs, 1H), 4.5 (bs, 2H), 3.0 (t, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 1H),
30 2.08 (m, 2H), 1.06 (bd, 1H), 0.60 (m, 4H).

E. 1-(4-Methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine

-12-

1-(D-Cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazine trihydrochloride (300 g, 0.77 mol) is slurried in anhydrous CH₂Cl₂ (3 L) under N₂. The mixture is then cooled to 0-5 °C in an ice bath. Triethylamine (450 mL, 3.23 mol) is added slowly while maintaining the temperature at 0-5 °C, followed by slow addition of p-anisoyl chloride (142 g, 0.83 mol), again maintaining the temperature at 0-5 °C. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature for 2 h. The reaction is then quenched with the addition of satd NaHCO₃ (1 L), and the layers are separated. The aqueous layer is then extracted with CH₂Cl₂ (2 L). The organic layers are combined, washed with brine (1 L), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound (326 g, 102%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 2.74 (d, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.79 (dt, 2H), 1.62 (d, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).

20

Example 1a

1-(4-Methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine difumarate

To a solution of 1-(4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine (315 g, 0.76 mol) in 95% ethanol (4.2 L) warmed to 65 °C is added a solution of fumaric acid (177 g, 1.52 mol) in hot ethanol (at 65 °C, 2.8 L). The final clear solution is stirred at 65 °C and slowly cooled down to room temperature (over two hours) and then to 0-5 °C. The white crystals are collected by filtration, washed with 95% ethanol (1 L), and dried under vacuum at 45 °C to provide the title salt (448 g, 91.2%), mp=205-207 °C.

30

16

-13-

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.55 (s, 4H), 4.39 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.20 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (m, 6H), 1.80 (d, 2H), 1.62 (d, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).
[α]_D²⁰ = -37.7° (c=0.836, H₂O).

Example 1b

1-(4-Methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methyl-
10 piperidin-4-yl)piperazine Hydrochloride.

1-(4-Methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny1)-4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)piperazine (3.04 g, 6.73 mmol) is dissolved
in approximately 0.2 M HCl (37 mL) and lyophilized to give
15 2.98 g (quantitative) of the title compound.

Partial ¹H NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ 10.63 (br, 1H), 8.59
(br, 1H), 7.88 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.36 (br t, 1H), 3.82
(s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.36
20 (m, 2H).

ES-MS, m/z 415.5 (M+1)⁺.

Analysis for C₂₃H₃₄N₄O₃·1.25 HCl·1.0 H₂O:

Calcd: C 57.78; H 7.85; N 11.72; Cl 9.30;

Found: C 57.79; H 7.93; N 11.74; Cl 9.64.

25 Analytical HPLC (Xterra RP18, 4.6x150 cm,
10% acetonitrile/water (0.1% TFA) through
50% acetonitrile/water (0.1 % TFA) over 40 min), 1 mL/min:
99%, t_r = 10.66 min

30 **Example 2**

1-[(3-Fluoro-4-methoxybenzoyl)-D-cyclopropylglyciny1]-
4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine.

-14-

To a stirring suspension of 1-D-cyclopropylglycyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine trihydrochloride (1.5 g, 3.85 mmol) in dichloromethane (30 mL) is added triethylamine (1.36 g, 13.5 mmol) followed by 3-fluoro-4-methoxybenzoic acid (0.622 g, 3.66 mmol), HOBt (0.573 g, 4.24 mmol) and EDCI (0.813 g, 4.24 mmol). After stirring overnight, the mixture is partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic phase is then washed again with saturated aqueous sodium bicarbonate, followed by brine, then dried with MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue is then dissolved in dichloromethane and chromatographed over silica gel, eluting with a gradient of 0-12% 2 N ammonia/methanol in dichloromethane. The pure product containing fractions are combined and concentrated in vacuo to give 1.03 g (61%) of the title compound.

ES-MS, m/z 433.5 ($M+1$)⁺.

Analytical HPLC (Vydac C18, 4.6x150 cm, 10% acetonitrile/water (0.1% TFA) through 50% acetonitrile/water (0.1 % TFA) over 40 min), 1 mL/min: 95%, t_R = 13.16 min

Example 2a

1-[(3-Fluoro-4-methoxybenzoyl)-D-cyclopropylglycyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine Hydrochloride.

1-[(3-Fluoro-4-methoxybenzoyl)-D-cyclopropylglycyl]-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine (1 g, 2.31 mmol) is dissolved in approximately 0.2 M HCl (12.7 mL) and lyophilized to give 1.03 g (quantitative) of the title compound.

97

-15-

Partial ^1H NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ 10.36 (br, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.36 (m, 2H). ES-MS, m/z 433.3 ($M+1$) $^+$.

5 Analysis For $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 1.6 \text{ HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$:

Calcd: C 55.26; H 7.18; N 11.21; F 3.80; Cl 11.35;

Found: C 55.31; H 7.24; N 11.38; F 3.64; Cl 11.36.

Analytical HPLC (Xterra RP18, 4.6x150 cm,

10% acetonitrile/water (0.1% TFA) through

10 50% acetonitrile/water (0.1% TFA) over 40 min), 1 mL/min: 98%, t_r = 8.067 min.

Enzyme Inhibition assays:

The ability of a test compound to inhibit factor Xa may
15 be evaluated in one or more of the following Enzyme Inhibition assays, or in other standard assays known to those skilled in the art.

Enzyme Inhibition Assay

20 Human factor Xa and human thrombin are purchased from Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana, USA). Other proteases are from other commercial sources. Chromogenic para-nitroanilide peptide protease substrates are purchased from Midwest Biotech (Fishers, Indiana, USA).

25 The binding affinities for human factor Xa are were measured as apparent association constants (K_{ass}) derived from protease inhibition kinetics as described previously.^{a,b,c,d} The apparent K_{ass} values are obtained using automated (BioMek-1000) dilutions of inhibitors (K_{ass}
30 determinations are performed in triplicate at each of four-eight inhibitor concentrations) into 96-well plates and chromogenic substrate hydrolysis rates determined at 405 nm using a Thermomax plate reader from Molecular Devices (San Francisco). For factor Xa inhibition, the assay protocol

-16-

is: 50 μ L buffer (0.06 M tris, 0.3 M NaCl, pH 7.4); 25 μ L inhibitor test solution (in MeOH); 25 μ L human factor Xa (32 nM in 0.03 M tris, 0.15 M NaCl, 1 mg/mL HSA); finally, 150 μ L BzIleGluGlyArgpNA (0.3 mM in water) added within 2 min to start hydrolysis. Final [factor Xa] is 3.2 nM. [Free Xa] and [bound Xa] are determined from linear standard curves on the same plate by use of SoftmaxPro software for each inhibitor concentration and apparent K_{ass} calculated for each inhibitor concentration which produced hydrolysis inhibition between 20% and 80% of the control (3.2 nM factor Xa): $apparent\ K_{ass} = [E:I]/[E_f][I_f] = [E_b]/[E_f][I^0 - I_b]$. The apparent K_{ass} values so obtained are approximately the inverse of the K_i for the respective inhibitors [$1/appK_{ass} = app\ K_i$]. The variability of mean apparent K_{ass} values determined at the single substrate concentration is $\pm 15\%$. The assay system K_m was measured as 0.347 ± 0.031 mM [$n=4$]; and V_{max} was 13.11 ± 0.76 μ M/min.

K_{ass} values are determined with thrombin and other proteases using the same protocol with the following enzyme and substrate concentrations:

thrombin, 5.9 nM with 0.2 mM BzPheValArgpNA;
 factor XIa, 1.2 nM with 0.4 mM pyroGluProArgpNA;
 factor XIIa, 10 nM with 0.2 mM HDProPheArgpNA;
 plasmin, 3.4 nM with 0.5 mM HDValLeuLyspNA;
 nt-PA, 1.2 nM with 0.8 mM HDIleProArgpNA;
 urokinase, 0.4 nM with 0.4 mM pyroGluGlyArgpNA;
 aPC, 3 nM with 0.174 mM pyroGluProArgpNA;
 plasma kallikrein, 1.9 nM with D-ProPheArgpNA; and
 bovine trypsin, 1.4 nM with 0.18 mM BzPheValArgpNA.

30

Citations

(a) Sall DJ, JA Bastian, SL Briggs, JA Buben, NY Chirgadze, DK Clawson, ML Denny, DD Giera, DS Gifford-

18

-17-

- Moore, RW Harper, KL Hauser, VJ Klimkowski, TJ Kohn, H-S Lin, JR McCowan, AD Palkowitz, GF Smith, ME Richett, K Takeuchi, KJ Thrasher, JM Tinsley, BG Utterback, S-CB Yan, M Zhang. Dibasic Benzo[b]thiophenes Derivatives
5 as a Novel Class of Active Site Directed Thrombin Inhibitors. 1. Determination of the Serine Protease Selectivity, Structure-Activity Relationships and Binding Orientation. J Med Chem 40 3489-3493 (1997).
- 10 (b) Smith GF, TJ Craft, DS Gifford-Moore, WJ Coffman, KD Kurz, E Roberts, RT Shuman, GE Sandusky, ND Jones, N Chirgadze, and CV Jackson. A Family of Arginal Thrombin Inhibitors Related to Efegatran. Sem. Thrombos. Hemost. 22, 173-183 (1996).
- 15 (c) Smith GF, DS Gifford-Moore, TJ Craft, N Chirgadze, KJ Ruterbories, TD Lindstrom, JH Satterwhite. Efegatran: A New Cardiovascular Anticoagulant. In New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient. Ed. R Pifarre. Hanley & Belfus,
20 Inc., Philadelphia (1997) pp 265-300.
- (d) Sall DJ, DL Bailey, JA Bastian, NY Chirgadze, AC Clemens-Smith, ML Denney, MJ Fisher, DD Geira, DS Gifford-Moore, RW Harper, LM Johnson, VJ Klimkowski, TJ Kohn, HS
25 Lin, JR McCowan, AD Palkowitz, ME Richett, GF Smith, DW Snyder, K Takeuchi, JE Toth, M Zang. Diamino Benzo[b]thiophene Derivatives as a Novel Class of Active Site Directed Thrombin Inhibitors: 5. Potency, Efficacy and Pharmacokinetic Properties of Modified C-3 Side Chain
30 Derivatives. J. Med. Chem., 43, 649-663 (2000).

The compounds of formula (I) exemplified herein have been found to exhibit a K_{ass} of about 14×10^6 to 35×10^6 L/mole in the enzyme inhibition assay.

-18-

The ability of a test compound to elongate Partial Thromboplastin Time (Prothrombin Time) may be evaluated in the following test protocols.

5 **Partial Thromboplastin Time (Prothrombin) Test Protocol**

Venous blood is collected into 3.2% (0.109 M) trisodium citrate vacutainer tubes at 1 volume of anticoagulant to nine volumes of blood. The blood cells are separated by centrifugation at 700 g for ten minutes to yield plasma,
10 which is frozen at 70 °C until required.

To perform the test, 100 µL of plasma are pipetted into in a glass test tube, 1 µL of test compound in DMSO is added, and allowed to warm to 37 ° over two minutes. 100 µL of warm (37 °) Manchester (tissue thromboplasin) reagent
15 (Helena Biosciences, UK) is added, allowed to equilibrate for two minutes. 100 µL of warm (37 °) 25mM calcium chloride solution is added to initiate clotting. The test tube is tilted three times through a 90° angle every five seconds to mix the reagents and the time to clot formation
20 recorded. Data from a series of observations and test compound concentrations are analysed by a SAS statistical analysis program and a CT2 (Concentration required to double clotting time) for each compound is generated.

The compounds of the invention have been found to
25 significantly elongate the partial thromboplastin time (Prothrombin time).

Alternative Prothrombin Time and APTT Protocols

30 **Coagulation Determinations:** Prothrombin Times and APTT values are determined in HUMAN PLASMA with a STA instrument (Stago). BioPT is a special non-plasma clotting assay triggered with human tissue factor (Innovin). Possible binding to albumen or to lipid are assessed by comparing the

79

-19-

BioPT effects in the presence/absence of 30 mg/mL human albumen (HSA) and 1 mg/mL phosphatidyl choline (PC). Inhibitors are delivered in 50% aqueous methanol vehicle.

5 **APTT ASSAY**

75 µL plasma Citrol *Baxter-Dade* Citrated Normal

Human Plasma

25 µL test solution

75 µL Actin *Baxter-Dade* Activated Cephaloplastin incubate 2

10 min min. @ 37 °C

75 µl CaCl₂ (0.02 M)

PT ASSAY

75 µL plasma

15 25 µL test solution

75 µL saline incubate 1 min. @ 37° C

75 µL Innovin *Baxter-Dade* Recombinant Human Tissue Factor

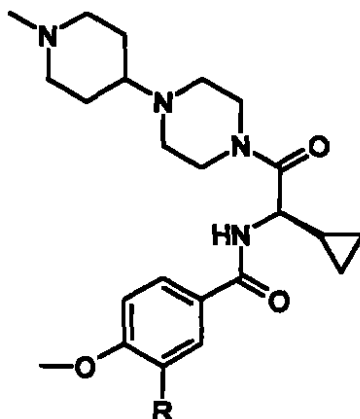
Further advantageous properties of compounds of formula (I) may be demonstrated by measuring their pharmacodynamic (PD) and pharmacokinetic (PK) properties in laboratory animal species such as rats and dogs following oral dosing in the fasted and in the fed state.

20

-20-

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

- 5 in which R represents a hydrogen atom or a fluorine atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A compound as claimed in Claim 1, in which R represents
10 a hydrogen atom.
3. A compound as claimed in Claim 2, which is selected from:-
1- (4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglycinyI)-4-
15 (1-methylpiperidin-4-yl)piperazine and the hydrochloride, fumarate and maleate acid addition salts thereof.
4. A compound as claimed in Claim 3, which is selected from the dihydrochloride, difumarate and dimaleate acid
20 addition salts in crystalline form.
5. A compound as claimed in Claim 4, which is 1-(4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglycinyI)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine difumarate in crystalline form.
25
6. A compound as claimed in Claim 1, in which R represents a fluorine atom.

10

-21-

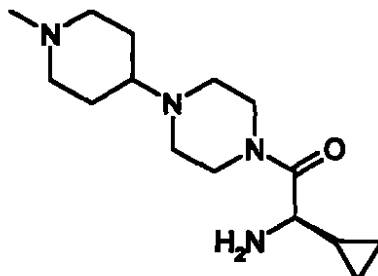
7. A compound as claimed in Claim 6, which is selected from:-

1-(3-fluoro-4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny)-4-
5 (1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; and the hydrochloride acid addition salts thereof.

8. A pharmaceutical composition, which comprises a
compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, together
10 with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

9. A process for preparing a compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, which comprises:

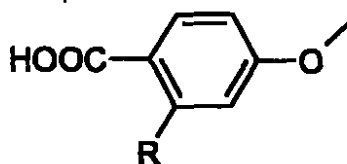
(a) reacting a compound of formula (II)



15

(II)

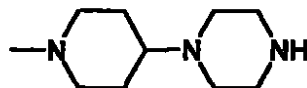
or a salt thereof, with a compound of formula (III)



(V)

20 or a reactive derivative thereof; or

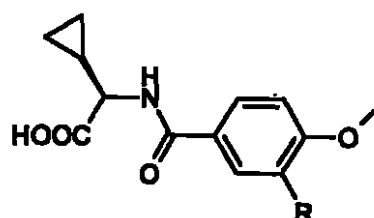
(b) reacting a compound of formula (IV)



(IV)

or a salt thereof, with a compound of formula (V)

-22-

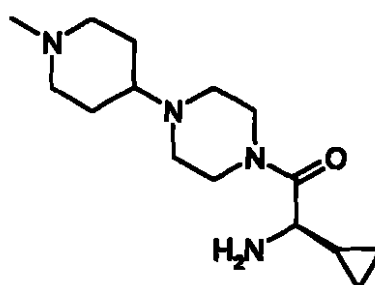


(V)

or a reactive derivative thereof;

followed, if a pharmaceutically acceptable salt is
5 desired, by forming a pharmaceutically acceptable salt.

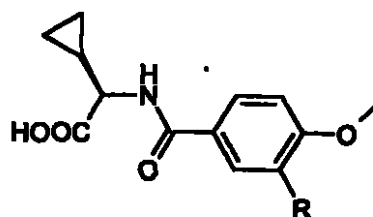
10. A compound of formula (II)



(II)

10 or a salt thereof.

11. A compound of formula (V)



(V)

15

12. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, for
use in therapy.

20 13. Use of a compound as claimed in any one of Claims 1 to
7, for the manufacture of a medicament for the treatment of
a thrombotic disorder.

-23-

14. A method of treating a thrombotic disorder in a subject requiring treatment, which comprises administering an effective amount of a compound as claimed in Claim 1.

22

DETERMINADOS COMPUESTOS DE 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-
(PIPERIDIN-4-IL)PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa DE
SERINA PROTEASA

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como farmacéuticos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para la preparación de los compuestos, a intermedios útiles en la preparación de los compuestos, y al uso de compuestos como farmacéuticos.

10 La enfermedad cardiovascular continua siendo un problema de salud principal en todo el mundo, y es una causa común de enfermedad grave y muerte.

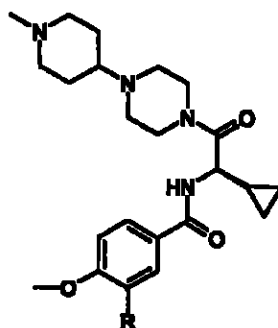
 Una línea de investigación que es seguida por los investigadores en la búsqueda de nuevos tratamientos para la enfermedad cardiovascular se base en la hipótesis que un inhibidor de la serina proteasa, factor Xa, puede ser útil como un agente anticoagulante en el tratamiento de enfermedad trombótica.

15 Se conocen inhibidores del factor Xa. Por ejemplo, el documento WO 01/96323 describe determinados compuestos que contienen un grupo aromático, un residuo de glicina que porta un grupo cíclico y un grupo piperazinilo sustituido en la posición 4. El grupo cíclico puede ser un grupo cicloalquilo, tal como el ciclopentilo o ciclohexilo, pero se expresa una preferencia por los compuestos en los que el grupo cíclico es un
20 grupo fenilo.

 De forma sorprendente, se ha encontrado ahora que mediante la selección, dentro del alcance del documento WO 01/96323, de un grupo 4-metoxifenilo ó 3-fluoro-4-metoxifenilo como el grupo aromático, un grupo ciclopropilglicina como el residuo de glicina y un grupo 1-metilpiperidin-4-ilpiperazinilo como el grupo
25 piperazinilo sustituido en la posición 4, se pueden obtener compuestos que son

inhibidores del factor Xa selectivos y que presentan propiedades particularmente ventajosas.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de la serina proteasa, factor Xa; que tienen buena actividad anticoagulante en el plasma humano, tienen buena exposición en plasma tras administración por vía oral a mamíferos y que poseen perfiles de actividad farmacológica y toxicológica particularmente ventajosos.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden designar por los nombres químicos 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropil-glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil-D-ciclopropil-glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) contienen un centro de asimetría que presenta la configuración (D). Por tanto, los compuestos pueden existir y ser aislados en una mezcla con el isómero (L) correspondiente, tal como una mezcla

racémica o de forma separada. Preferiblemente los compuestos se aíslan sustancialmente libres de los isómeros (L).

Se apreciará también que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden aislar en forma de solvatos, y de acuerdo con
5 esto tal solvato se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido de clorhidrato, fumarato y maleato.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) contienen dos átomos de nitrógeno básicos y pueden formar, por tanto, sales de adición mono- y di-ácido.

10 Un grupo de compuesto de fórmula (I) es aquel en el que R es un átomo de hidrógeno.

Compuestos particulares en los que R representa un átomo de hidrógeno son: 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y las sales de adición de ácido de clorhidrato, fumarato y maleato del mismo, en especial las sales
15 de adición de ácido de diclorhidrato, difumarato y dimaleato.

Las sales de adición de ácido de diclorhidrato, difumarato y dimaleato cristalinas se han preparado y caracterizado mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC): diclorhidrato: se descompone antes de la ebullición; difumarato: 222,8° C (comienzo), 225,4° C (pico); y dimaleato: 195,8° C (comienzo), 202,0° C (pico).

20 Se hace mención particular al difumarato de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina.

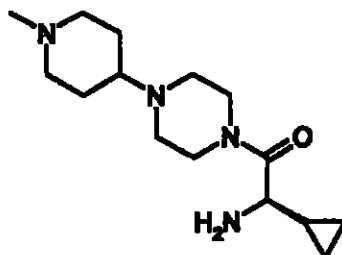
Otro grupo de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es un átomo de flúor.

Compuestos determinados en los que R representa un átomo de flúor son: 1-(3-
25 fluoro-4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y las

sales de adición de ácido de clorhidrato.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende:

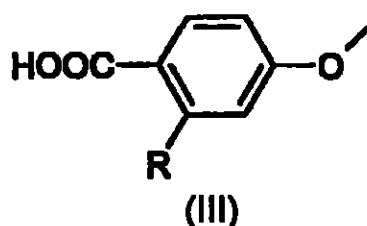
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

5

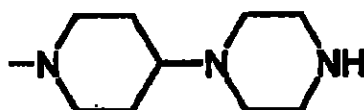
o una sal del mismo (tal como el triclorhidrato) con un compuesto de fórmula (III)



(III)

o un derivado reactivo del mismo; o

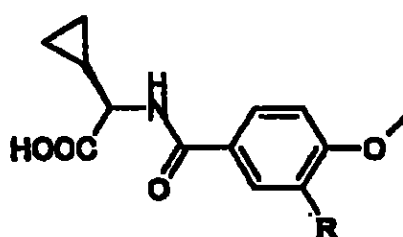
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

10

o una sal del mismo (tal como el dibromhidrato) con un compuesto de fórmula (V)



(V)

o un derivado reactivo del mismo;

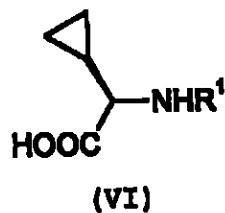
seguido, si se desea una sal farmacéuticamente aceptable, de la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 La reacción entre el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo de forma conveniente usando reactivos y condiciones de reacción usadas convencionalmente para la formación de un enlace amida. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un reactivo basado en benzotriazol tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y un agente deshidratante tal como la dicitclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en un
- 10 disolvente orgánico inerte tal como la dimetilformamida y/o cloruro de metileno. La reacción tiene lugar de forma conveniente a una temperatura de 0 a 50° C, preferiblemente a temperatura ambiente. Si se usa una sal de un compuesto de fórmula (II) la reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia adicional de una base
- 15 tal como la trietilamina. Se conocen en la técnica otros reactivos y disolventes adecuados, por ejemplo un haluro de ácido, tal como el cloruro de p-anisilo en presencia de una base, tal como la trietilamina.

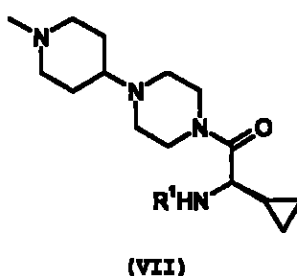
- La reacción entre el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) puede llevarse a cabo de forma conveniente usando reactivos y condiciones de
- 20 reacción usadas convencionalmente para la formación de un enlace amida, por ejemplo como se describió anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula (II) con

un compuesto de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI)



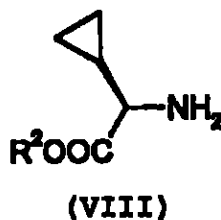
- 5 en la que R¹ representa un grupo protector de amino, tal como t-butoxicarbonilo (Boc), para dar un compuesto de fórmula (VII)



seguido de eliminación del grupo protector.

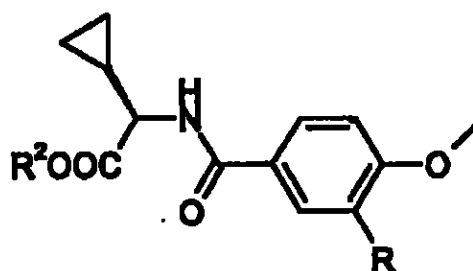
- 10 El compuesto de fórmula (IV) es conocido, y se designa también como 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R² representa un grupo protector de carboxilo; por ejemplo un grupo alquilo

(1-6 C), tal como metilo o etilo, con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

seguido de eliminación del grupo protector.

- 5 Los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) son conocidos o se pueden preparar a partir de (D)-ciclopropilglicina usando procedimientos convencionales para la protección del grupo carboxi o amino en un aminoácido. Se puede preparar de forma conveniente la (D)-ciclopropilglicina a partir de ciclopropanocarboxaldehído usando (R)-(+)- α -metilbencilamina mediante el procedimiento descrito en la patente de Estados
- 10 Unidos número 6.090.982, o usando un procedimiento referenciado en la misma.

Los compuestos de fórmula (III) son bien conocidos.

- La protección de los grupos amino y ácido carboxílico se describe en McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973, y en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, John Wiley & Sons, NY,
- 15 1991, Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen los grupos alquilo C_1-C_6 , tales como metilo, etilo, t-butilo y t-amilo; grupos arilalquilo (C_1-C_4) tales como bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, benzhidrilo y tritilo; grupos sililo tales como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; y grupos alilo tales como alilo y 1-
- 20 (trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo.

24

Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo, tales como grupos de fórmula R^3CO en la que R^3 representa alcoxi C_1-6 , fenilalcoxi C_1-C_6 o un cicloalcoxi C_3-10 , en los que un grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por uno o dos átomos de halógeno, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 .

- 5 Grupos protectores de amino preferidos incluyen benciloxicarbonilo (CBz) y t-butoxicarbonilo (Boc).

Algunos de los intermedios descritos en esta invención, por ejemplo los compuestos de fórmulas (II) y (V), se cree que son nuevos y de acuerdo con esto se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta conveniente, por ejemplo, al tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), a la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o transdermalmente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes,
- 15 pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y estarán en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o
- 20 infusión. Tales composiciones constituyen un aspecto más de la invención.

En vista de este aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de
- 25 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un
5 procedimiento de tratamiento de un trastorno trombótico en un sujeto que requiere tratamiento, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El sujeto puede ser un animal humano o no humano, tal como un mamífero no humano, por ejemplo un gato, perro, caballo, vaca u oveja.

10 El trastorno trombótico puede ser, por ejemplo, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia de miocardio, infarto de miocardio o trombosis cerebral. Los compuestos también se pueden usar de acuerdo con el procedimiento de la invención en el tratamiento de obstrucción de vasos aguda asociada con terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo tras angioplastia coronaria transluminal o injerto
15 con derivación de las arterias coronarias o periféricas, y en el mantenimiento de la patencia de acceso vascular en pacientes con hemodiálisis de larga duración.

La dosificación del compuesto de fórmula (I) dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar, de la ruta de administración y del tamaño y especie del sujeto. En general, se administrarán cantidades en el intervalo de 0,01 a 100 $\mu\text{M/kg}$ de
20 peso corporal.

Tal como se usa en esta invención, el término "tratamiento" incluye el uso profiláctico. El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto de fórmula (I) que es efectiva para reducir o inhibir el desarrollo de los síntomas del trastorno trombótico a tratar.

25 El compuesto de acuerdo con la invención se puede administrar solo o en

31

combinación con un anticoagulante que presente un modo de acción diferente o con un agente trombolítico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las abreviaturas usadas siguen la nomenclatura IUPAC-IUB. Se usan las
5 siguientes abreviaturas: Boc (butiloxycarbonilo terciario), Calcd (calculado), DMSO (dimetilsulfóxido, perdeuterado si es para RMN), EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EM-EP (espectro de masas con ionización por electropulverización), HOBt (1-hidroxi-benzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución con t_r como tiempo de retención), MeOH (metanol), RMN (resonancia
10 magnética nuclear), TFA (ácido trifluoroacético).

Ejemplo 1

1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidil-4-il)piperazina

A. D- Ciclopropilglicina

Se obtiene el aminoácido a partir de ciclopropano-carboxaldehído, de forma
15 conveniente con el uso de (R)-(+)- α -metil-bencilamina y el procedimiento de la patente de Estados Unidos 6.090.982, o mediante el uso de un procedimiento referenciado en la misma.

B. Boc-D-ciclopropilglicina

Se agita una solución de D-ciclopropilglicina (46,1 g, 0,4 mol) en una mezcla de
20 dioxano (600 ml), agua (300 ml) y NaOH 1 N (480 ml, 0,48 mol) enfriada a 0-5° C en un baño de hielo. Se añade lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (105 g, 0,48 mol), y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se concentra la solución a presión reducida hasta aproximadamente 500 ml, se enfría en un baño de agua helada, se cubre con una capa de acetato de etilo (500 ml) y se acidifica con una solución
25 acuosa diluida de KHSO₄ a pH 2-3. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (500

ml) y se repite la extracción hasta que no quede producto. Se reúnen los extractos de acetato de etilo, se lavan con agua (0,5 l), salmuera (0,5 l), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para dar un sólido blanco (78 g, 90,6 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31^\circ$ ($c=1,02$, MeOH).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,9 (sa, 1H), 5,09 (sa, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (d, 1H), 0,4-0,7 (m, 4H).

C. 1-(Boc-D- ciclopropilglicinil)-4- (1-metilpiperidin-4-il)piperazina

- Se suspende Boc-D-ciclopropilglicina (216 g, 1,0 mol) y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (192 g, 1,05 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (3,2 l) en N_2 . Se enfría luego la
10 mezcla a 0-5 °C en un baño de hielo. A esta mezcla se añade 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) monohidratado (149 g, 1,1 mol) y diisopropiletilamina (136 g, 1,05 mol), seguido de adición lenta de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (211 g, 1,1 mol) manteniendo la temperatura a 0-5° C durante 1 hora. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la
15 noche. Luego se desactiva la reacción con la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (satd) (3 l) y se extrae con cloruro de metileno (2 l). Se separan las capas. Se lava la capa orgánica de nuevo con NaHCO_3 satd (3 l), salmuera (2 l), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para dar el producto bruto como un aceite viscoso (415 g, 109%), el cual se usa directamente.

- 20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,91 (d, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,41 (sa, 4H), 2,74 (d, 2H), 2,40 (sa, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,79 (t, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,40 (m, 2H) 1,36 (s, 9H), 1,05 (m, 1H), 0,93 (d, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,26 (m, 1H).

D. Triclorhidrato de 1-(D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina

- Se disuelve 1-(Boc-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina
25 (bruta, 415 g, 1,0 mol) en metanol anhidro (1,5 l). A esta solución se añade solución de

33

HCl – MeOH (380 g / 1,5 l, 10,4 mol) a 0° C. Se agita la mezcla de reacción y se calienta lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añade acetato de etilo (2 l) con agitación. Se continúa agitando durante 1 hora a 0-5° C, y el producto precipita como un polvo blanco, el cual se filtra y se seca a presión reducida a 45° C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (357 g, 91,7 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,4 (sa, 1H), 4,5 (sa, 2H), 3,0 (t, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,06 (da, 1H), 0,60 (m, 4H).

E. 1-(4-Metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Se suspende triclorhidrato de 1-(D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (300 g, 0,77 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 l) en atmósfera de N₂. Luego se enfría la mezcla a 0-5° C en un baño de hielo. Se añade lentamente trietilamina (450 ml, 3,23 mol) y a la vez se mantiene la temperatura a 0-5° C, seguido de adición lenta de cloruro de p-anisilo (142 g, 0,83 mol), manteniendo de nuevo la temperatura a 0-5° C. Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se desactiva la reacción con la adición de NaHCO₃ satd (1 l), y se separan las capas. Luego se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 l). Se reúnen las capas orgánicas, se lavan con salmuera (1 l), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título (326 g, 102%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,39 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45, (s, 4H), 2,74 (d, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,79 (td, 2H), 1,62 (d, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

Ejemplo 1a

Difumarato de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Se añade a una solución de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-

34

metilpiperidin-4-il)piperazina (315 g, 0,76 mol) en etanol al 95% (4,2 l) calentada a 65° C, una solución de ácido fumárico (177 g, 1,52 mol) en etanol caliente (a 65° C, 2,8 l). Se agita la solución clara final a 65° C y se enfría lentamente hasta temperatura ambiente (durante dos horas) y luego a 0-5° C. Se recogen los cristales blancos mediante filtración, se lavan con etanol al 95% (1 l), y se secan a presión reducida a 45° C para proporcionar la sal del título (448 g, 91,2%), punto de fusión = 205-207° C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,55 (s, 4H), 4,39, (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (m, 6H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

10 [α]_D²⁰ = -37,7° (c=0,836, H₂O).

Ejemplo 1b

Clorhidrato de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Se disuelve 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (3,04 g, 6,73 mmol) en HCl aproximadamente 0,2 M (37 ml) y se liofiliza para dar 2,98 g (cuantitativo) del compuesto del título.

Espectro de RMN ¹H parcial (DMSO-d₆) δ 10,63 (a, 1H), 8,59 (a, 1H), 7,88 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,36 (ta, 1H), 3,82, (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

20 EM-EP, m/z 415,5 (M+1)⁺.

Análisis para C₂₃H₃₄N₄O₃ · 1,25 HCl · 1,0 H₂O;

Calculado: C 57,78; H 7,85; N 11,72; Cl 9,30;

Encontrado: C 57,79; H 7,93; N 11,74; Cl 9,64.

HPLC analítica (Xterra RP18, 4, 6 x 150 cm, acetonitrilo al 10%/ agua (TFA al 0,1%) hasta acetonitrilo al 50% /agua (TFA al 0,1%)

25

durante 40 minutos), 1 ml/minuto: 99%, t_r = 10,66 minutos.

Ejemplo 2

1-[(3-Fluoro-4-metoxibenzoil)-D-ciclopropilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

- 5 Se añade trietilamina (1,36 g, 13,5 mmol) a una suspensión agitada de triclorhidrato de 1-D-ciclopropilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1,5 g, 3,85 mmol) en diclorometano (30 ml), seguido de ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (0,622 g, 3,66 mmol), HOBt (0,573 g, 4,24 mmol) y EDCI (0,813 g, 4,24 mmol). Después de agitar durante la noche se reparte la mezcla entre diclorometano e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Luego se lava de nuevo la fase orgánica con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de salmuera, luego se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se disuelve luego el residuo en diclorometano y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco 2N / metanol al 0-12% en diclorometano. Se reúnen las
- 10 fracciones que contienen producto puro y se concentran a presión reducida para dar 1,03 g (61%) del compuesto del título.

EM-EP, m/z 433,5 ($M+1$)⁺.

HPCL analítica (Vydac C18, 4,6 x 150 cm, acetonitrilo al 10% / agua (TFA al 0,1%) hasta acetonitrilo al 50% / agua (TFA al 0,1%) durante 40 minutos), 1 ml/minuto: 95%,

- 20 t_r = 13,16 minutos

Ejemplo 2a

Clorhidrato de 1-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-D-ciclopropilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

- Se disuelve 1-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-D-ciclopropilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1 g, 2,31 mmol) en HCl aproximadamente 0,2 M (12,7
- 25

36

ml) y se liofiliza para dar 1,03 g (cuantitativo) del compuesto del título.

Espectro de RMN ^1H parcial (DMSO- d_6) δ 10,36 (a, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,90, (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

5 EM-EP, m/z 433,3 (M+1) $^+$.

Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 1,6 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C 55,26; H 7,18; N 11,21; F 3,80; Cl 11,35;

Encontrado: C 55,31; H 7,24; N 11,38; F 3,64; Cl 11,36.

HPLC analítica (Xterra RP18, 4,6 x 150 cm, acetonitrilo al 10% / agua (TFA al 0,1%)

10 hasta acetonitrilo al 50% / agua (TFA al 0,1%) durante 40 minutos), 1 ml/minuto: 98%,
 $t_r = 8,067$ minutos

Ensayos de inhibición del enzima:

La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el factor Xa se puede
15 evaluar en uno o más de los siguientes ensayos de inhibición del enzima, o en otros
ensayos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Ensayo de inhibición del enzima

Se adquieren factor Xa humano y trombina humana a Enzyme Research
Laboratories (South Bend, Indiana, EEUU). Otras proteasas son de otros
20 suministradores comerciales. Se adquieren sustratos de proteasa del péptido para-
nitroanilina cromogénicos a Midwest Biotech (Fishers, Indiana, EEUU).

Se midieron las afinidades de unión por el factor Xa humano como constantes de
asociación aparente (K_{ass}) derivadas de los parámetros cinéticos de inhibición de la
proteasa como se describió previamente a, b, c, d. Los valores de la K_{ass} aparente se
25 obtienen usando diluciones (Biomek-1000) automatizadas de inhibidores (se llevan a

cabo las determinaciones de la K_{ass} por triplicado en cada una de las cuatro – ocho concentraciones de inhibidor) dentro de placas de 96 pocillos y se determinan las velocidades de hidrólisis del sustrato cromogénico a 405 nm usando un lector de placa Thermomax de Molecular Devices (San Francisco). Para la inhibición del factor Xa, el

5 protocolo de ensayo es: 50 μ l de tampón (tris 0,06 M, NaCl 0,3 M, pH 7,4); 25 μ l de solución de ensayo de inhibidor (en MeOH); 25 μ l de factor Xa humano (32 nM en tris 0,03 M, NaCl 0,15 M, HSA 1 mg/ml); finalmente se añaden 150 μ l de BzlleGluGlyArgpNA (0,3 mM en agua) en 2 minutos para iniciar la hidrólisis. [factor Xa] final es 3,2 nM. Se determinan [Xa libre] y [Xa unida] a partir de curvas patrón

10 lineales sobre la misma placa mediante el uso de un soporte lógico SoftmaxPro para cada concentración de inhibidor y se calcula la K_{ass} aparente para cada concentración de inhibidor que producía la inhibición de la hidrólisis entre un 20% y un 80% la del control (factor Xa 3,2 nM): $K_{ass} \text{ aparente} = [E:I]/[Ef][If] = [Eb]/[Ef][I^0-Ib]$. Los valores de K_{ass} aparentes así obtenidos son aproximadamente la inversa de K_i para los

15 inhibidores respectivos [$1/K_{ass} \text{ aparente} = K_i \text{ aparente}$]. La variabilidad de los valores de K_{ass} aparente medios determinados a la concentración del sustrato simple es +/- 15%. Se midió que la K_m del sistema de ensayo era 0,347 +/- 0,031 mM [$n = 4$]; y V_{max} fue de 13,11 +/- 0,76 μ M/min.

Se determinaron los valores de K_{ass} con trombina y otras proteasas usando el

20 mismo protocolo con las siguientes concentraciones de enzima y sustrato:

trombina, 5,9 nM con BzPheValArgpNA 0,2 mM;

factor XIa, 1,2 nM con pyroGluProArgpNA; 0,4 mM;

factor XIIa, 10 nM con HDProPheArgpNA 0,2 mM;

plasmina, 3,4 nM con HDValLeuLyspNA 0,5 mM;

25 nt-PA, 1,2 nM con HDlleProArgpNA 0,8 mM;

30

uroquinasa, 0,4 nM con pyroGluGlyArgpNA 0,4 mM;
 aPC, 3 nM con pyroGluProArgpNA 0,174 mM;
 plasma kallikrein, 1,9 nM con D-ProPheArgpNA; y
 tripsina bovina, 1,4 nM con BzPheValArgpNA 0,18 mM.

5

Referencias

- (a) Sall DJ, JA Bastian, SL Briggs, JA Buben, NY Chirgadze, DK Clawson, ML Denny, DD Giera, DS Gifford-Moore, RW Harper, KL Hauser, VJ Klimkowsky, TJ Kohn, HS Lin, JR McCowan, AD Palkowitz, GF Smith, ME Richett, K Takeuchi, KJ Thrasher, 10 JM Tinsley, BG Utterback, S-CB Yan, M Zhang. Derivados de benzo[b]tiofenos dibásicos como una nueva clase de inhibidores de la trombina dirigidos al sitio activo. 1. Determinación de la selectividad de la serina proteasa, interrelaciones estructura-actividad y orientación de unión. *J Med Chem* 40 3489 – 3493 (1997).
- (b) Smith GF, TJ Craft, DS Gifford-Moore, WJ Coffman, KD Kurz, E Roberts, RT 15 Shuman, GE Sandusky, ND Jones, N Chirgadze y CV Jackson. Una familia de inhibidores de la trombina arginal relacionada con efegatrán. *Sem. Thrombos. Hemost.* 22, 173 – 183 (1996).
- (c) Smith GF, DS Gifford-Moore, TJ Craft, N Chirgadze, KJ Ruterbories, TD Kindstrom, JH Satterwhite. Efegatrán: un nuevo anticoagulante cardiovascular. En 20 *Nuevos anticoagulantes para el paciente cardiovascular*. Ed. R Pifarre. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia (1997) páginas 265 – 300.
- (d) Sall DJ, DL Bailey, JA Bastian, NY Chirgadze, AC Clemens-Smith, ML Denney, MJ Fisher, DD Geira, DS Gifford-Moore, RW Harper, LM Jonson, VJ Klimkowski, TJ Kohn, HS Lin, JR McCowan, AD Palkowitz, ME Richett, GF Smith, DW Zinder, K 25 Takeuchi, JE Coth, M Zang. Derivados diamino de benzo[b]tiofeno como una clase

39

nueva de inhibidores de trombina dirigidos al sitio activo: 5. Potencia, eficacia y propiedades farmacocinéticas de derivados de la cadena lateral C-3 modificada. J. Med. Chem., 43, 649 – 663 (2000).

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en esta
5 invención muestran una K_{ass} de aproximadamente 14×10^6 a 35×10^6 l/mol en el ensayo de inhibición del enzima.

La capacidad de un compuesto de ensayo para alargar el tiempo de la tromboplastina parcial (tiempo de la protrombina) se puede evaluar en los siguientes protocolos de ensayo.

10 **Protocolo de ensayo del tiempo de la tromboplastina parcial (protrombina)**

Se recoge sangre de la vena en tubos vacutainer con citrato de trisodio al 3,2% (0,109 M) a 1 volumen de anticoagulante por nueve volúmenes de sangre. Se separan las células sanguíneas mediante centrifugación a 700g durante diez minutos para dar plasma, el cual se congela a 70° C hasta que se necesite.

15 Para llevar a cabo el ensayo se pipetea 100 µl de plasma en un tubo de ensayo de vidrio, se añade 1 µl del compuesto de ensayo en DMSO y se deja calentar a 37° C durante dos minutos. Se añaden 100 µl de reactivo de Manchester (tromboplastina de tejido) caliente (37°) (Helena Biosciences, Reino Unido), se deja equilibrar durante dos minutos. Se añaden 100 µl de solución de cloruro de calcio 25 mM caliente (37°) para
20 iniciar la coagulación. Se inclina el tubo de ensayo tres veces a un ángulo de 90° cada cinco segundos para mezclar los reactivos y se registra el tiempo para la formación de coágulos. Se analizan los datos de una serie de observaciones y las concentraciones del compuesto de ensayo mediante un programa de análisis estadístico SAS y se genera un CT2 (concentración requerida para doblar el tiempo de agregación) para cada
25 compuesto.

40

Se ha encontrado que los compuestos de la invención alargan de forma significativa el tiempo de la tromboplastina parcial (tiempo de la protrombina).

Tiempo de la protrombina alternativo y protocolos APTT

- Determinaciones de coagulación:** se determinan los tiempos de la protrombina y los valores APTT en PLASMA HUMANO con un instrumento STA (Otago). El BioPT es un ensayo de coagulación en no plasma especial activado con factor de tejido humano (innovina). Se analiza la posible unión a albumen o a lípido mediante comparación de los efectos en BioPT en presencia / ausencia de albumen humano (HSA) 30 mg/ml y fosfatidilcolina (PC) 1 mg/ml. Se liberan los inhibidores en vehículo de metanol acuoso al 50%.

Ensayo APTT

75 µl de plasma Citrol *Baxter-Dade*, plasma humano citrado normal

25 µl de solución de ensayo

75 µl de Actina de *Baxter-Dade*, activado con cefaloplastina incubado 2 minutos @ 37°

15 C

75 µl de CaCl_2 (0,02 M)

Ensayo PT

75 µl de plasma

25 µl de solución de ensayo

20 75 µl de solución salina incubada 1 minuto @ 37° C

75 µl de innovina de *Baxter-Dade*, factor de tejido humano recombinante

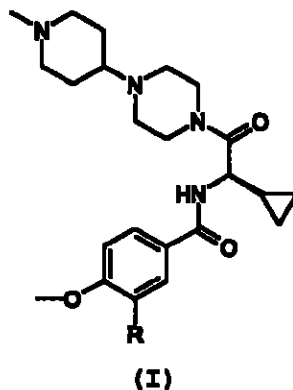
- Se pueden demostrar otras propiedades ventajosas de los compuestos de fórmula (I) mediante la medida de sus propiedades farmacodinámicas (PD) y farmacocinéticas (PK) en especies de animales de laboratorio tales como ratas y perros tras dosificación por vía oral en estado de ayunas y alimentado.

H/S

Habiendo descrito como antecede la presente invención se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



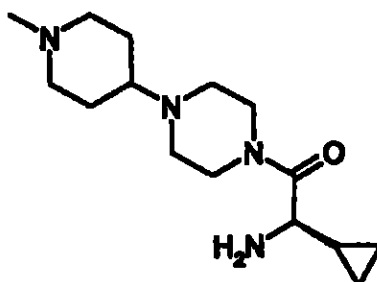
en la que R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R representa un átomo de hidrógeno.
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, el cual se selecciona de: 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y las
- 15 sales de adición de ácido de clorhidrato, fumarato y maleato del mismo.
4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, el cual se selecciona entre las sales de adición de ácido de diclorhidrato, difumarato y dimaleato en forma cristalina.

42

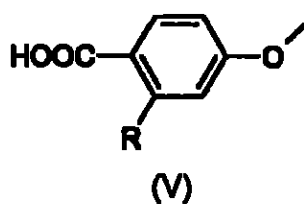
5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4, el cual es difumarato de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina.
- 5 6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R representa un átomo de flúor.
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, el cual se selecciona entre: 1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y las sales de adición de ácido de clorhidrato del mismo.
- 10 8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



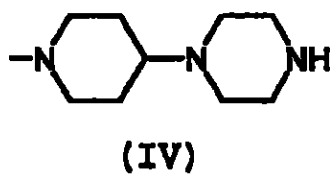
(II)

- 20 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III)

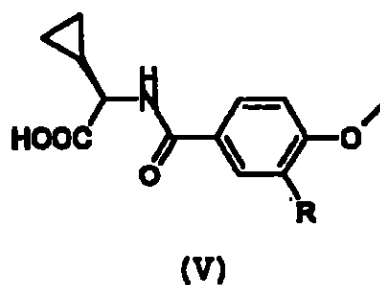


o un derivado reactivo del mismo; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (V)

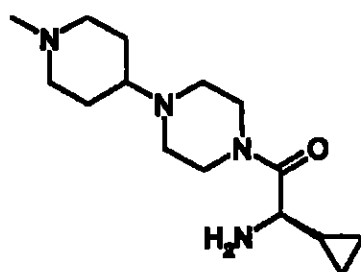


o un derivado reactivo del mismo;

seguido, si se desea una sal farmacéuticamente aceptable, de la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

10

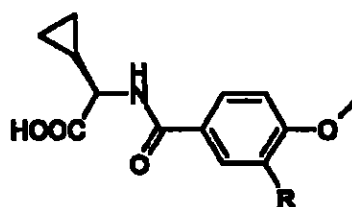
10. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (V)



(V)

5

12. Un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.

13. Uso de un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico.

10

14. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno trombótico en un sujeto que requiere tratamiento, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1.

15

15

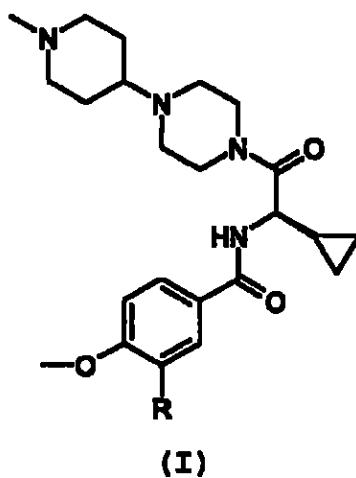
DETERMINADOS COMPUESTOS DE 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-
(PIPERIDIN-4-IL)PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa
SERINA PROTEASA

5

Resumen

Los compuestos de fórmula (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son inhibidores del factor Xa útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos.

10



PATENT COOPERATION TREATY

Journal 19/5/04
Diary 19/5/04
Scan 19/5/04
Copy _____

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED
19 MAY 2004
RECEIVED

PCT

To:

HAY, Martin, Alexander
Martin A. Hay & Co.
13 Queen Victoria Street
Macclesfield
Cheshire SK11 6LP
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 17.05.2004

Applicant's or agent's file reference
00296/WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/07794

International filing date (day/month/year)
24.03.2003

Priority date (day/month/year)
01.04.2002

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ullrich, J
Tel. +49 89 2399-8048



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

27

Applicant's or agent's file reference 00296WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/US 03/07794	International filing date (day/month/year) 24.03.2003	Priority date (day/month/year) 01.04.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D211/58, C07D211/58		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 3 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 18.10.2003	Date of completion of this report 17.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Stroeter, T Telephone No. +49 89 2369-8088 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/07794**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 filed with telefax on 07.05.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

2/1

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/US 03/07794**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 16,17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16,17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

51 ~~64~~

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 16 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 **Prior art documents:** Reference is made to the following documents. The given numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO-A-0196323

D2: WO-A-03010160

P-document D2 does not form part of the state of the art according to Rule 64.1(b) PCT and is not further considered in the international preliminary examination.

- 2 **Novelty (Article 33(2) PCT):** Document D1, claim 26 deals with Factor Xa inhibitors having a similar parental structure with the difference that the structurally closest prior art compound carries cyclopentyl (instead of cyclopropyl, see example 70) at the glycine-C.

Since the subject-matter of e.g. claim 24 of D1 encompasses the presently claimed compounds but does not disclose the specific combination of substituents given in present claim 1, the present subject-matter therefore is a selection of specific compounds falling under the scope of claim 24 of D1. Novelty can be thus acknowledged. The intermediates of present claim 10 and 11 and all further claims are novel, too.

52

- 3 **Inventive step (Article 33(3) PCT):** As stated in section V.2, the present subject-matter is a selection of two compounds falling under the scope of D1 which represents the closest prior art, i.e. the choice of specific compounds within a group of compounds known for the same pharmacological activity (Factor Xa inhibition).

The problem to be solved by the present invention may therefore be considered as the provision of further glycine derivatives being Factor Xa inhibitors with unexpected properties. By filing comparative test data (please see the Applicant's letter of 07.05.2004, comparison of both presently claimed compounds with the structurally closest prior art compound example 70 of D1 in the rat oral PD test revealing an improved pharmacodynamic behaviour for the present compounds) the Applicant could show, that this problem has been successfully solved. The present claims 1-17 therefore appear to be inventive.

- 4 **Industrial applicability (Article 33(4) PCT):** The subject-matter of the present claims 1 to 15 is in accordance with the requirements of Article 33(4) PCT.

For the assessment of the present claims 16 and 17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

- 21 -

53

7. A compound as claimed in Claim 6, which is selected from:-

1-(3-fluoro-4-methoxybenzoyl-D-cyclopropylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine; and the hydrochloride acid & addition salts thereof.

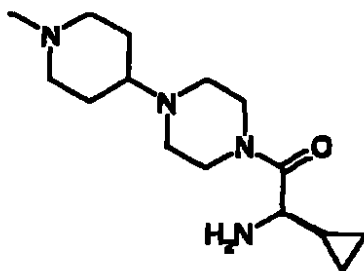
8. A pharmaceutical composition, which comprises a compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10

9. A pharmaceutical composition as claimed in Claim 8, which is adapted for oral administration.

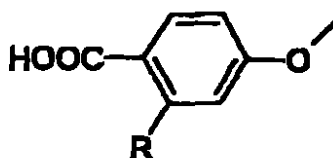
10. A process for preparing a compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, which comprises:

(a) reacting a compound of formula (II)



(II)

20 or a salt thereof, with a compound of formula (III)



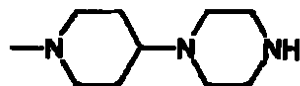
(V)

or a reactive derivative thereof; or

RECEIVED

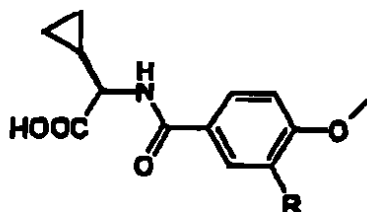
- 22 -

(b) reacting a compound of formula (IV)



(IV)

or a salt thereof, with a compound of formula (V)



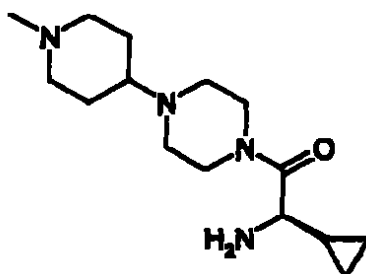
(V)

or a reactive derivative thereof;

followed, if a pharmaceutically acceptable salt is desired, by forming a pharmaceutically acceptable salt.

10

11. A compound of formula (II)

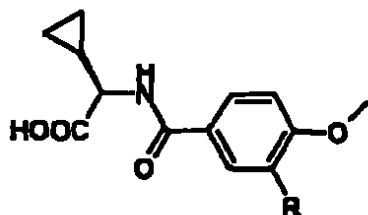


(II)

or a salt thereof.

15

12. A compound of formula (V)



(V)

13. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, for use in therapy.

55

- 23 -

14. Use of a compound as claimed in any one of Claims 1 to 7, for the manufacture of a medicament for the treatment of a thrombotic disorder.

5 15. Use as claimed in Claim 14, wherein the medicament is for the oral treatment of a thrombotic disorder.

16. A method of treating a thrombotic disorder in a subject requiring treatment, which comprises administering an
10 effective amount of a compound as claimed in Claim 1.

17. A method as claimed in Claim 16, in which the compound is administered orally to the subject.

TRATADO DE C OPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

56

Remitente : AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario:
HAY, Martin, Alexander
Martin A. Hay & Co.
13 Queen Victoria Street
Macclesfield
Cheshire SK11 6LP
GRAN BRETAÑA

PTC

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT Regla 71.1)

Referencia del solicitante o agente 00298/WO		Fecha de envío (día /mes /año) 17/05/2004
Nº de solicitud internacional PCT / US03 / 07794		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24/03/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01/04/2002	
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

1. Por la presente, se notifica al solicitante que esta Autoridad del Examen Preliminar Internacional transmite adjunto el Informe del examen preliminar internacional y sus anexos, el hubiera, establecidos en la solicitud internacional.

2. Se envía una copia del informe y de sus anexos, el hubiera, a la Oficina Internacional para la comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Cuando lo requiera cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará la traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y la enviará a dichas Oficinas.

4. NOTIFICACIÓN

El solicitante debe entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada ejecutando ciertas actuaciones (presentando las traducciones y abonando las tasas nacionales) en un plazo de 30 meses a contar desde la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (consultar la notificación enviada por la Oficina Internacional junto con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando haya que entregar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina designada, dicha traducción debe contener la traducción de cualquier anexo al informe de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y entregar la traducción directamente a cada Oficina designada correspondiente.

Para obtener más información sobre los límites de tiempo y los requisitos de las Oficinas designadas, consulte el Volumen II de la Guía del solicitante del PCT.

La atención del solicitante está relacionada con el Artículo 33(5), que indica que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33 (2) al (4) simplemente cumplen los objetivos del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede solicitar criterios adicionales o diferentes para decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (consultar también el Artículo 27(5)). Los criterios adicionales pueden hacer referencia, por ejemplo, a extensiones de patentabilidad, requisitos para permitir la descripción, claridad y apoyo para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correo electrónico de la Autoridad del estudio preliminar internacional: European Patent Office D-80298 Munich Tfno.: +49 89 2399 - 0 Tx:523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario competente Ulrich, J N.º de teléfono: +49 89 2399-8048
--	--

Formulario PCT/PEA/418 (Enero 2004)

57

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PTC
INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del agente o del solicitante 00298/WO	PARA MAS INFORMACION Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/PEA/416)	
N.º de solicitud Internacional PCT/US 03/07784	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24/03/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01/04/2002
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como el IPC C07D211/58, C07D211/58		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

1. Este Informe del examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, incluyendo esta hoja de presentación. ☒ Este informe va acompañado de ANEXOS, por ejemplo, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que hayan sido modificados y son la base de este informe y/o hojas con rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase la Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones administrativas del PTC). Los anexos comprenden 3 hojas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes asuntos: I. ☒ Bases de la opinión II. ☒ Prioridad III. ☒ No establecimiento de opinión relativa a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial IV. ☒ Falta de unidad de invención V. ☒ Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) referente a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones respaldando esta declaración VI. ☒ Varios documentos citados VII. ☒ Varios defectos en la solicitud internacional VIII. ☒ Varies observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 18/10/2003	Fecha de conclusión de este Informe 17/05/2004
Nombre y dirección de correo electrónico de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional: European Patent Office D-80298 Munich Tlno.: +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario competente Stroeter, T N.º de teléfono: +49 89 2399-8088

Formulario PCT/PEA/409 (Hoja de portada) (Enero 2004)

58

I. Bases del Informe

1. En referencia a los elementos de la solicitud internacional (*Hojas de sustitución que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14 están referenciadas en este informe como "se presentaron originalmente" y no son anexos de este informe ya que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, Páginas

1-19

como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-17

recibidas por fax el 07/05/2004

2. Con respecto al idioma, todos los elementos mencionados a continuación estaban disponibles o fueron entregados a esta Autoridad en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se indicará de otra forma.

Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta Autoridad en el idioma siguiente: , que es:

- ☒ el idioma de una traducción entregada para la búsqueda internacional (según Reglamento 23.1(b)).
- ☒ El idioma de publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3(b)).
- ☒ El idioma de la traducción entregada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. En referencia a cualquier secuencia de aminoácidos o nucleótidos mostrada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado según la base del listado de secuencias:

- ☒ contenido en la solicitud internacional manuscrita.
- ☒ Clasificado junto con la solicitud internacional en formato electrónico legible.
- ☒ Entregado con posterioridad a esta Autoridad de forma manuscrita.
- ☒ Entregado con posterioridad a esta Autoridad en formato electrónico legible.
- ☒ Se ha facilitado la declaración en la cual el listado de secuencia escrito, facilitado posteriormente, se cite exclusivamente a la descripción incluida en la solicitud internacional en la versión ya presentada.
- ☒ Se ha facilitado la declaración en la cual la información entregada en formato electrónico legible es idéntica al listado de secuencia manuscrito.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☒ la descripción, páginas:
- ☒ las reivindicaciones, números:
- ☒ los dibujos, hojas:

5. ☒ Este informe se ha emitido como si (alguna de) las modificaciones no se hubieran hecho, ya que se ha considerado que exceden la descripción ya presentada (Regla 70.2(c)).
(Cualquier hoja de sustitución que contenga dichas modificaciones debe referenciarse bajo el punto 1 y adjuntarlo como anexo a este informe.)

6. Observaciones adicionales, si fueran necesarias:

Formulario PCT/IPEA/409 (Enero 2004)

INFORME DEL EXAMEN

III. No establecimiento de opinión relativa a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece ser nueva, para que supongan actividad inventiva (no es obvia) o para que sea industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:
2.
 - ☒ la solicitud internacional completa,
☒ reivindicaciones números 16, 17
porque:
 - ☒ la solicitud internacional mencionada o las reivindicaciones mencionadas números 16, 17 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
véase hoja adicional
 - ☒ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique elementos particulares más abajo*) o reivindicaciones mencionadas están tan poco claras que no se podría formar ninguna opinión al respecto.
 - ☒ No se ha creado ningún informe del examen internacional para las reivindicaciones mencionadas.
3. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional válido debido al fallo del listado de secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos para cumplir el modelo del Anexo C de las Instrucciones administrativas:
 - ☒ el formato manuscrito no ha sido entregado o no cumple con el modelo.
 - ☒ el formato electrónico legible no ha sido entregado o no cumple con el modelo.

V. Declaración razonada según la Regla 35(2) referente a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones respaldando esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: reivindicaciones 1-17 No: reivindicaciones
Actividad inventiva (PI)	Sí: reivindicaciones 1-17 No: reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (AI)	Sí: reivindicaciones 1-15 No: reivindicaciones
2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja adicional

60

Respecto al apartado III

No establecimiento de opinión relativa a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 16 y 17 se refieren al objeto considerado por esta Autoridad para ser protegidas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión relativa a la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Respecto al apartado V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) referente a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que respaldan esta declaración

- 1 **Documentos de la técnica anterior:** se hace una referencia a los siguientes documentos. Los números proporcionados serán mencionados en el resto del procedimiento:
D1: WO-A-0196323
D2: WO-A-03010160

El Documento-P D2 no forma parte del estado de la técnica según la Regla 64.1(b) PCT y no se considerará en el examen preliminar internacional.

- 2 **Novedad (Artículo 33(2) PCT):** Documento D1, la reivindicación 26 hace referencia a los inhibidores del Factor Xa que tienen una estructura parental similar con la diferencia de que el compuesto de la técnica anterior más semejante estructuralmente hablando tiene ciclopentilo (en vez de ciclopropilo, ver ejemplo 70) en la glicina-C. Puesto que el objeto de, por ejemplo, la reivindicación 24 de D1 abarca los compuestos reivindicados actualmente pero no describe la combinación específica de sustituyentes dados en la presente reivindicación 1, el objeto actual por lo tanto es una selección de los compuestos específicos cubiertos por el alcance de la reivindicación 24 de D1. Por tanto, puede reconocerse novedad. Los intermedios de las reivindicaciones 10 y 11 y otras reivindicaciones son también novedad.

63

- 3 **Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT):** como se declara en la sección V.2, el presente objeto es una selección de dos compuestos que están dentro del alcance de D1 que representa la técnica anterior más semejante, por ejemplo, la elección de compuestos específicos dentro de un grupo de compuestos conocidos por la misma actividad farmacológica (Inhibición del Factor Xa).
El problema que debe resolver la presente invención puede, por lo tanto, ser considerado como la disposición de otros derivados de la glicina que son inhibidores del Factor Xa con propiedades inesperadas. Presentando datos de ensayos comparativos (véase la carta del solicitante del 07/05/2004, la comparación de ambos compuestos reivindicados con el ejemplo del compuesto 70 de D1 de la técnica anterior estructuralmente más semejante en el ensayo PD oral en ratas que revela un comportamiento farmacodinámico mejorado para los compuestos actuales) el Solicitante podría mostrar, que este problema ha sido solucionado con éxito. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones 1-17 puede considerarse que constituyen actividad inventiva.

- 4 **Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) PCT):** el objeto de las reivindicaciones de la 1 a la 15 cumple los requisitos del Artículo 33(4) PCT.

Para la valoración de las presentes reivindicaciones 16 y 17 sobre si se consideran industrialmente aplicables, no existe ningún criterio definido de los Estados Contratantes. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones sobre el uso de un tratamiento médico con un compuesto, sin embargo puede permitir reivindicaciones para un tratamiento médico de primer uso con un compuesto conocido y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

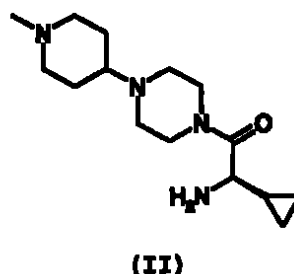
7. Un compuesto según la reivindicación 6, que se selecciona de: -
1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil-D-ciclopropil-glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y sus sales de adición de ácido clorhídrico.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto
5 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

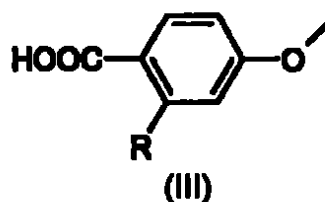
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que está adaptada para administración oral.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto según una
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

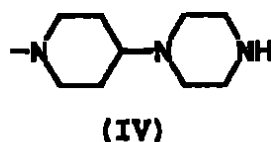


o una de sus sales, con un compuesto de fórmula (III)

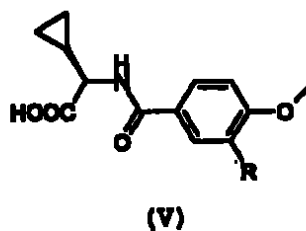


15 o uno de sus derivados reactivos; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



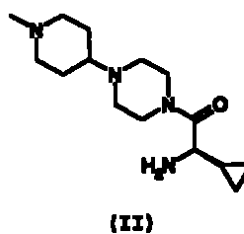
o una de sus sales, con un compuesto de fórmula (V)



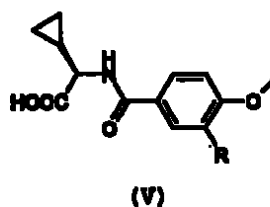
5 o uno de sus derivados reactivos;

seguido, si se desea una sal farmacéuticamente aceptable, por la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de fórmula (II)



10 12. Un compuesto de fórmula (V)



13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en terapia.

b24

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que el medicamento se
5 destina al tratamiento oral de un trastorno trombótico.

16. Un procedimiento para tratar un trastorno trombótico en un sujeto que requiere tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que el
10 compuesto se administra por vía oral al sujeto.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern ☐ Application No
PCT/US 03/07794

65

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/58 A61K31/495 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 96323 A (JONES STUART DONALD ;WYLIE WILLIAM ALEXANDER (GB); YOUNG STEPHEN C) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application page 15ff.; claim 24; example 70	1-14
P,A	WO 03 010160 A (LIEBESCHUETZ JOHN WALTER ;LILLY CO ELI (US); SALL DANIEL JON (US);) 6 February 2003 (2003-02-06) claim 10	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2003

Date of mailing of the international search report

23/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stroeter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **national application No.**
PCT/US 03/07794

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

Intern Application No

PCT/US 03/07794

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196323	A	20-12-2001	AU 5414000 A	02-01-2001
			AU 6255301 A	24-12-2001
			AU 6406501 A	24-12-2001
			AU 6408101 A	24-12-2001
			AU 7422001 A	24-12-2001
			CA 2375920 A1	21-12-2000
			EP 1192132 A2	03-04-2002
			EP 1289972 A1	12-03-2003
			EP 1289950 A1	12-03-2003
			EP 1289953 A1	12-03-2003
			EP 1289954 A1	12-03-2003
			WO 0196296 A1	20-12-2001
			WO 0196303 A1	20-12-2001
			WO 0196323 A1	20-12-2001
			WO 0196304 A1	20-12-2001
			JP 2003502314 T	21-01-2003
			NO 20025665 A	25-11-2002
			US 2002151724 A1	17-10-2002
			US 2003055246 A1	20-03-2003
WO 03010160	A	06-02-2003	WO 03010160 A2	06-02-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de Propiedad Industrial
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional 16 de octubre de 2003 (16/10/2003) (10) Número de publicación internacional WO 03/084929 A1

(51) Clasificación de patentes internacional⁷: C07D 211/58,
A61K 31/495, A61P 7/02

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US03/07794

(22) Fecha de presentación internacional: 24 de marzo de 2003 (24/03/2003)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Fecha de prioridad:

60/368,523 1 de abril de 2002 (01/04/2002) EE.UU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ELI LILLY COMPANY [EE.UU/EE.UU]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (EE.UU).

(74) Agentes: HAY, Martin, Alexander y al.; Martin A. HAY & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la regla 4.17:

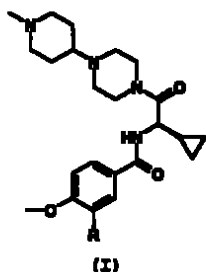
- en lo que se refiere a la obligación del solicitante a solicitar y recibir una patente (Reglamento 4.17(ii)) para las designaciones siguientes AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- de invención (Reglamento 4.17(iv)) sólo para EE.UU
- de invención (Reglamento 4.17(iv)) sólo para EE.UU

Publicado:

- con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de orientación sobre códigos y abreviaturas" que aparece al principio de cada apartado regular del Boletín PCT.

(54) Título: DETERMINADOS COMPUESTOS 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-(PIPERIDIN-4-IL)PIPERIZINA COMO INHIBIDORES DE LA SERINA PROTEASA FACTOR XA



(57) Resumen: los compuestos de la fórmula (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o una de sus sales farmacéuticamente aceptable son inhibidores del Factor Xa útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

66

N.º de solicitud internacional PCT/US 03/07794	
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO IPC 7 C07D211/58 A61K31/495 A61P7/02	
Según la Clasificación internacional de patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC	
B. CAMPOS BUSCADOS	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P	
Documentación buscada diferente a la documentación mínima hasta el punto en que dichos documentos están incluidos en los campos buscados	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea de utilidad, términos de búsqueda usados) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data	
C. DOCUMENTOS RELEVANTES	

Categoría	Citación de documentos, con indicación, cuando sea necesario, de secciones relevantes	Relevante para la reivindicación n.º
X	WO 01 96323 A (JONES STUART DONALD; WYLIE WILLIAM ALEXANDER (GB); YOUNG STEPHEN C) 20 de diciembre de 2001 (20/12/2001) citado en la solicitud página 15ff.; reivindicación 24; ejemplo 70	1-14
P,A	WO 03 010160 A (LIEBESCHUTZ JOHN WALTER; LILLY CO ELI (EE.UU); SALL DANIEL JON (EE.UU);) 6 de febrero de 2003 (06/02/2003) reivindicación 10	1-14
☒ Se enumeran documentos adicionales ☒ Se enumera a los miembros de la familia en la continuación del cuadro C. de patentes en el anexo.		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera de una relevancia particular "E" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional "L" documento que puede suscitar dudas en reivindicación(s) de prioridad o que ha sido citado para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como viene especificado) "O" documento que hace referencia a una descripción, uso, exhibición orales u otros medios "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada "T" documento anterior publicado después de la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría de la invención "X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada novedad o no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento aparece sólo "Y" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento aparece combinado con uno o más documentos, siendo dicha combinación conveniente para un experto en la técnica "&" documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de conclusión real de la búsqueda internacional 13 de junio de 2003		Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 23/06/2003
Nombre y dirección de correo electrónico de la ISA Oficina de patentes europea, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tfno.: (+31-70) 340-2040, Tx.: 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Stroeter, T

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N.º de solicitud
internacional
PCT/US 03/07794

Sección I Observaciones para las reivindicaciones que no pudieron ser examinadas (continuación del punto 1 de la primera hoja)

El Informe de búsqueda internacional no se ha establecido respecto a ciertas reivindicaciones en virtud del Artículo 17(2)(a) por las razones siguientes:

1. ☒ Números de reivindicaciones:

porque hacen referencia a la materia que esta Autoridad no debía buscar, esto es:

Aunque la reivindicación 14 se refiere a un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha realizado y basado en los supuestos efectos del compuesto/composición.

2. ☒ Números de reivindicaciones:

porque hacen referencia a partes de la Solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal punto que no se puede realizar ninguna búsqueda internacional válida, específicamente:

3. ☒ Número de reivindicaciones:

porque son reivindicaciones dependientes y no redactadas según las frases segunda y tercera de la Regla 6.4(a).

Sección II Observaciones donde falta la unidad de invención (continuación de la parte 2 de la primera hoja)

La Autoridad de la búsqueda internacional encuentra múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☒ Todas las tasas de la búsqueda requeridas fueron abonados por el solicitante a su debido tiempo, este Informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones que pueden ser examinadas.

2. ☒ Todas las investigaciones examinadas podrían ser investigadas sin esfuerzo al justificar un pago adicional, esta Autoridad no pide ningún pago adicional.

3. ☒ El Solicitante sólo abonó algunos de los pagos adicionales requeridos para la búsqueda a su debido tiempo, el Informe de búsqueda internacional cubre sólo las reivindicaciones para las que se ha pagado, específicamente las reivindicaciones número:

4. ☒ El Solicitante no abonó los pagos de búsqueda adicionales requeridos. Por lo tanto, el Informe de búsqueda internacional está restringido a la invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por los números de reivindicaciones:

Comentario de desacuerdo

☒ Las tasas de búsqueda adicional estaban acompañados del desacuerdo del solicitante.

☒ Ningún desacuerdo acompañó a las tasas de búsqueda adicional.

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la primera hoja (1) (Julio 19988))

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N.º de solicitud internacional
PCT/US 03/07794

Documento patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0196323 A	20/12/2001	AU 5414000 A	02/01/2001
		AU 6255301 A	24/12/2001
		AU 6406501 A	24/12/2001
		AU 6408101 A	24/12/2001
		AU 7422001 A	24/12/2001
		CA 2375920 A1	21/12/2000
		EP 1192132 A2	03/04/2002
		EP 1289972 A1	12/03/2003
		EP 1289950 A1	12/03/2003
		EP 1289953 A1	12/03/2003
		EP 1289954 A1	12/03/2003
		WO 0196296 A1	20/12/2001
		WO 0196303 A1	20/12/2001
		WO 0196323 A1	20/12/2001
		WO 0196304 A1	20/12/2001
		JP 2003502314 T	21/01/2003
		NO 20025665 A	25/11/2002
		US 2002151724 A1	17/10/2002
		US 2003055246 A1	20/03/2003

WO 03010160 A	06/02/2003	WO 03010160 A2	06/02/2003

71

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 84189982 88888888 Folios: 70
Fecha (ARB): 2004-11-02 17:24:03
Tramite: 1 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
INVENTO DE INVENCIÓN ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Datos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable *Cecilia M. Nuevo*

Fecha

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
ELI-LILLY AND COMPANY

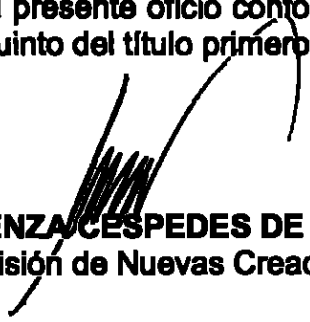
10879

REFERENCIA:	Radicación N°	04-109982
	Solicitud internacional	PCT/US03/007794
	Fecha inicio fase nacional	2004/11/01
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 : 28 NOV. 2004

2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
CARLOS OLARTE
Apoderado(a)
ELI-LILLY AND COMPANY

11145

REFERENCIA:	Radicación N°	04-109982
	Solicitud internacional	PCT/US03/007794
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-02
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante oficio No 10879 notificado por fijación en lista de fecha 26 de noviembre de 2004, requirió al doctor(a) **CARLOS OLARTE** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No 10879 de fecha 26 de noviembre de 2004 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes terminos:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 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,
03 DIC. 2004

202063