

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO.

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-121774- -00009-0000

Fecha: 2010-04-20 16:17:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Referencia: Expediente No. 04.121.774

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Antagonistas de receptores relacionados con el gen de calcitonina"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb, Company.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 14
DEL 22 DE ENERO DE 2010, OFICIO NO. 522 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Antes de dar respuesta a las objeciones realizadas por su Despacho, me permito señalar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 28 reivindicaciones, en el cual se han realizado diversas modificaciones, siendo las principales mostradas a continuación:

- 1.1. Reivindicación original 1: Para el sustituyente V, se ha eliminado la posibilidad OR⁴; en consecuencia, se ha eliminado R⁴.
Para el sustituyente Q, se ha eliminado la posibilidad Q'', en consecuencia, se ha eliminado Q''.
R^{3a} se ha limitado para ser únicamente indazolilo.

Se han realizado otras modificaciones restrictivas para R^{3b}

1.2. Reivindicaciones 7 a 10: Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

1.3. Nuevas reivindicaciones 18 y 19: Se ha limitado su alcance considerablemente.

1.4. Nuevas reivindicaciones 26 a 28: Se ha limitado su alcance considerablemente.

1.5. Reivindicaciones originales 31 a 38: Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

En este sentido, me permito manifestar que las anteriores reivindicaciones no amplían de manera alguna el alcance de la invención, todo lo contrario, corresponden a limitaciones considerables que han sido realizadas con el fin de superar las objeciones realizadas.

2. Objeciones del Examinador

2.1 Claridad de las reivindicaciones

Plantea su Despacho que la reivindicación 1 es *“muy general y amplia, en cuanto a las sustituciones planteadas, por lo tanto se le sugiere al solicitante restringirla de acuerdo a lo soportado en el capítulo descriptivo”*.

2.2 Excepción a la patentabilidad

Manifiesta su Despacho que las reivindicaciones 32 a 36 se refieren a métodos de tratamiento y por lo tanto no son patentables.

2.3 Novedad

Establece su Despacho que el documento WO 98/45285 (D1) afecta la novedad de la presente invención haciendo referencia a las páginas 67 – 68 – intermediarios y ejemplos 6 a 8 de D1, y mencionando específicamente el intermediario de la página 68 y el compuesto del ejemplo 7 de dicha referencia.

3. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

3.1 Claridad de la solicitud

Tal como se estableció anteriormente en el presente escrito, el solicitante presenta un nuevo

capítulo reivindicatorio compuesto por 28 reivindicaciones, el cual ha sido modificado de tal manera que se ha limitado **de manera considerable el alcance de la invención**, en efecto, la materia reclamada por la reivindicación 1 (objetada por su Despacho) ha sido restringida con lo que se supera la objeción realizada.

3.2 Excepción a la patentabilidad

Teniendo en cuenta la eliminación de las reivindicaciones objetadas por este concepto, se supera la objeción realizada.

3.3. Novedad

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde el sustituyente Q ha sido limitado para ser únicamente indazolilo, y que ningún compuesto de la referencia citada tiene éste sustituyente, es claro que los compuestos reclamados no habían sido revelados por ese documento con lo cual se supera la objeción de novedad realizada por su Despacho.

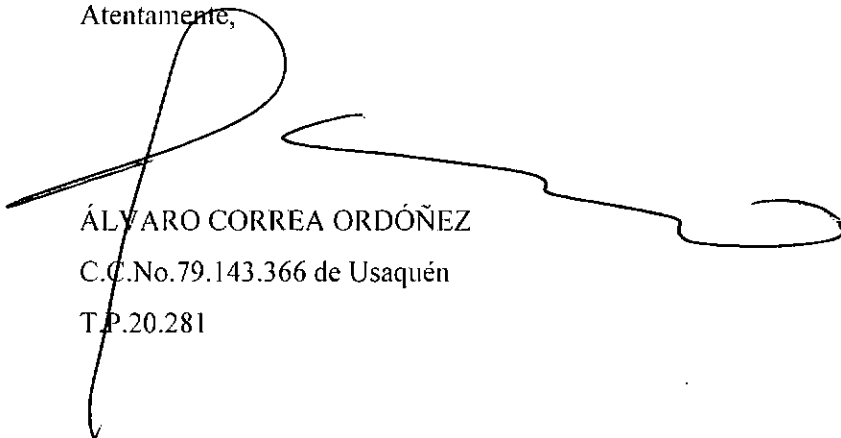
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante sí cumple con los requisitos de patentabilidad en vista de las considerables limitaciones que se realizaron al alcance de la invención siguiendo los lineamientos dados por el señor Examinador. Sin embargo, si aún a pesar de lo anterior, su Despacho considerara que es necesario realizar alguna otra modificación, de la manera más atenta le solicito se le brinde la oportunidad al solicitante de una nueva notificación para poder subsanar cualquier falla y así obtener el privilegio de patente solicitado.

4. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 7,220,862. (22 de mayo de 2007) equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Copia de la carátula de la Patente US 7,220,862.

BOGPAM/BOGDMS-#317425-VI-P2004_121774_-_0720.DOC



US007220862B2

(12) **United States Patent**
Chaturvedula et al.

(10) **Patent No.:** US 7,220,862 B2
(45) **Date of Patent:** May 22, 2007

(54) **CALCITONIN GENE RELATED PEPTIDE
RECEPTOR ANTAGONISTS**

(75) **Inventors:** Prasad V. Chaturvedula, Cheshire, CT (US); Ling Chen, Middletown, CT (US); Rita Civiello, Killingworth, CT (US); Andrew P. Degnan, New Haven, CT (US); Gene M. Dubowchik, Middlefield, CT (US); Xiaojun Han, Cheshire, CT (US); Xiang Jun J. Jiang, Hamden, CT (US); George N. Karageorge, Portland, CT (US); Guanglin Luo, Madison, CT (US); John E. Macor, Guilford, CT (US); Graham Poindexter, Old Saybrook, CT (US); George Tora, Meriden, CT (US)

(73) **Assignee:** Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 239 days.

(21) **Appl. No.:** 10/729,155

(22) **Filed:** Dec. 5, 2003

(65) **Prior Publication Data**
US 2004/0204397 A1 Oct. 14, 2004

Related U.S. Application Data

- (63) Continuation-in-part of application No. 10/445,523, filed on May 27, 2003, now abandoned.
- (60) Provisional application No. 60/413,534, filed on Sep. 25, 2002, provisional application No. 60/393,200, filed on Jul. 1, 2002, provisional application No. 60/389,870, filed on Jun. 19, 2002, provisional application No. 60/388,617, filed on Jun. 13, 2002, provisional application No. 60/386,138, filed on Jun. 5, 2002.

(51) **Int. Cl.**
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 546/196; 546/197; 546/198; 546/200; 546/201; 544/92; 544/283; 514/230.5; 514/230.8; 514/266.2; 514/320

(58) **Field of Classification Search** 546/196, 546/197, 198, 200, 201; 514/320, 230.5, 514/230.8, 266.2; 544/92, 283
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,932,737 A *	8/1999	Itoh et al.	546/256
6,313,097 B1	11/2001	Eberlein et al.	
6,344,449 B1	2/2002	Rudolf et al.	
6,521,609 B1	2/2003	Doods et al.	
6,552,043 B1	4/2003	Patchett et al.	
2001/0036946 A1	11/2001	Rudolf et al.	
2003/0139417 A1	7/2003	Eberlein et al.	
2003/0181462 A1	9/2003	Doods et al.	
2003/0191068 A1	10/2003	Trunk et al.	
2003/0212057 A1	11/2003	Rudolf et al.	
2003/0236282 A1	12/2003	Humaus et al.	
2004/0014679 A1	1/2004	Trunk et al.	
2004/0063735 A1	4/2004	Chaturvedula et al.	
2004/0076587 A1	4/2004	Kruss et al.	
2004/0132716 A1	7/2004	Rudolf et al.	
2004/0192729 A1	9/2004	Rudolf et al.	
2004/0204397 A1	10/2004	Chaturvedula et al.	
2004/0214819 A1	10/2004	Rudolf et al.	
2004/0229861 A1	11/2004	Burgey et al.	

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CA 2 387 613 5/2001

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

West, Anthony R., Solid State Chemistry and its Applications, Wiley, New York, 1988, pp. 358 & 365.*

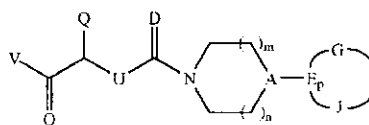
(Continued)

Primary Examiner—Venkataraman Balasubramanian

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Shah R. Makujina

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to compounds of Formula (I)



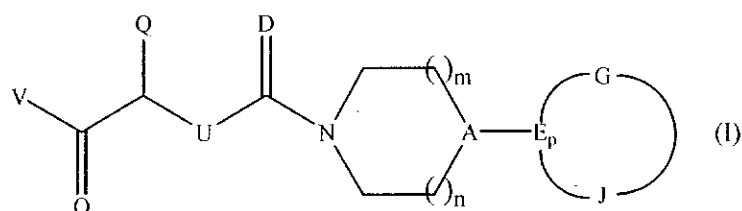
as antagonists of calcitonin gene-related peptide receptors ("CGRP-receptor"), pharmaceutical compositions comprising them, methods for identifying them, methods of treatment using them and their use in therapy for treatment of neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine and other headaches, thermal injury, circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of CGRP-receptors.

36 Claims, 5 Drawing Sheets

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

V es -N(R¹)(R²);

R¹ y R² son cada uno independientemente L¹, en donde L¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, - alqueno C₁₋₆-amino(alquilo C₁₋₃)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, azetidino, adamantilo, tetrahydrofurano, furano, dioxolano, tienilo, tetrahydrotienilo, pirrolilo, pirrolino, pirrolidino, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, pirazolilo, pirazolino, pirazolidino, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidino, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y dioxolano; y

R¹ y R² están cada uno opcional e independientemente sustituidos con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino, cicloalquilo C₃₋₇, alquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)₀₋₂ureido, fenilo y bencilo;

R^1 y R^2 contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden R^1 y R^2 ;

En donde L^1 es interrumpido opcional e independientemente del átomo de nitrógeno al cual está unido por L^2 , en donde L^2 es independientemente alquileo C_{1-3} o alquilideno C_{1-3} ; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

En donde X es azetidino, pirrolilo, pirrolino, pirrolidino, imidazolino, imidazolidino, pirazolino, pirazolidino, azepino, diazepino, piperazino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

En donde X está opcionalmente sustituido con Y, en donde Y es dioxolano, alquilo C_{1-9} , alqueno C_{2-9} , alquino C_{2-9} , alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, azetidino, furano, tienilo, pirrolilo, pirrolino, pirrolidino, pirrolidinilo, imidazolino, imidazolidino, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolino, pirazolidino, azepino, diazepino, piridilo, pirimidino, dihidrobencimidazolinilo, piperazino, piperidino, morfolino, benzotiazolino, benzisotiazolino o tiomorfolino;

y en donde X y Y son

Interrumpidos opcionalmente con Z, en donde Z es $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $NC(O)NH_2$, $-NH-$, $-alquileo C_{1-3}-$, $-alqueno C_{1-3}-$, $-alquino C_{1-3}-$, $-NHC(O)O-alquileo C_{1-3}-$; y

opcional e independientemente sustituidos con 1 ó 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-3} , -alquilenos C_{1-6} -amino(alquilo C_{1-3})₂, (alquilo C_{1-3})₀₋₂ureido, fenilo y bencilo;

X y Y contienen opcional e independientemente 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden X y Y;

Con la condición que si X está sustituido con Y, y si X y Y no son interrumpidos por Z, entonces

X y Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un fragmento espirocíclico;

Q es Q';

En donde

Q' es $(S^y)_s R^3$; y

En donde S^y es alquilenos C_{1-3} o alquilidenos C_{1-3} y s es 0 o 1;

U es CH_2 o NH ;

R^3 es R^{3a} o R^{3b}

En donde

R^{3a} es indazolilo

En donde R^{3a} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-alquilenos C_{1-3} -fenilo, -alquilenos C_{1-3} -OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, alquilo C_{1-6} , mono-bi-tri-haloalquilo C_{1-3} , mono-bi-tri-haloalquiloxi C_{1-3} , (alquilo C_{1-3})₁₋₂amina, -OR^{3'}, -C(O)R^{3'}, -C(O)O-R^{3'}, -O-C(O)R^{3'}, -N(R^{3'})₂, -C(O)N(R^{3'})₂, -N(R^{3'})C(O)(R^{3'})₂, -N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})₂, -N(R^{3'})C(O)OR^{3'}, -O-C(O)N(R^{3'})₂, -N(R^{3'})SO₂R^{3'}, -SO₂N(R^{3'})₂ y -SO₂R^{3'};

R^{3'} es H o alquilo -C₁₋₆;

R^{3b} es R^{3a} pero no es 1H-indazol-3-ilo o 1-metil-1H-indazol-3-ilo; opcionalmente sustituido en el esqueleto de carbono por mono-, di- o trisustituido por átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos alquilo ramificados o no ramificados, grupos cicloalquilo C_{3-8} , grupos fenilalquilo, alquenilo, alcoxi, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonil, carboxi, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, hidroxilo, nitro, amino, acetilamino, propionilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoilmetilamino, metilsulfonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanilo, ciano, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, furilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo- o grupos trifluorometilsulfonilo;

En donde dichos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmetilamino mencionados anteriormente pueden además estar sustituidos a su vez en la fracción fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo, o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

D es O, NCN o NSO₂ alquilo C₁₋₃;

A es C, N o CH;

m y n son independientemente 0, 1 ó 2;
 con la condición que
 si m y n son 0, entonces A no es N;
 si m es 2, entonces n no es 2; o
 si n es 2, entonces m no es 2;

E es N, CH o C;

p es 0 o 1;

si p es 1, entonces G, J y E juntos forman A^x o A^y;

A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de dichos anillos, conteniendo dicho heterociclo uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

Que contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de dicho heterociclo fusionado;

A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

Que contiene opcionalmente 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de dicho heterociclo de 4 a 6 miembros;

En donde A^x y A^y están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, halofenilo, halo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; o

si p es 0 de tal manera que G y J estén unidos a A , entonces A es C , y G , J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema conteniendo A y en donde G , J y A juntos son GJA' o GJA'' ;

en donde

GJA' es A^x o A^y ; y

GJA'' es A^x o A^y ;

Con la condición que

A^x no es un heterociclo 1,3-diaza-fusionado;

y

A^y no es un 1,3-diaza-heterociclo;

y con la condición adicional que

si Q es Q'' , entonces R^3 es R^{3a} ; y

si Q es Q' , entonces

R^3 es R^{3b} ; o

R^3 es R^{3a} , p es 0 y G, J y A juntos forman GJA".

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es Q' y R^3 es R^{3b} .
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es Q', R^3 es R^{3a} y p es 0 de tal manera que G, J y A juntos forman GJA".
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, en donde Q es Q' y U es CH_2 .
5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, en donde Q es Q' y U es NH.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es Q".
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es OR^4 .
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es H, alquilo C_{1-6} o (alquilenos C_{1-4}) $_{0-1}R^{4'}$ y $R^{4'}$ es cicloalquilo C_{3-7} .
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1 , en donde L^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , - alquilenos C_{1-6} - amino(alquilo C_{1-3}) $_2$, cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, azetidino, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

En donde X es azetidino, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

En donde X está sustituido por Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, azetidino, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, benzisotiazolilo o tiomorfolino;

y en donde X y Y opcionalmente comparten un átomo de carbono y juntos forman un fragmento espirocíclico.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es -N(R¹)(R²) y R¹ y R² son cada uno independientemente L¹, en donde L¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es piperidinilo o morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C₁₋₄ o piperidinilo;

y en donde X y Y opcionalmente comparten un átomo de carbono y juntos forman un fragmento espirocíclico.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es -N(R¹)(R²) y en donde R¹ y R² son cada uno independientemente L¹, en donde L¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es piperidinilo o morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C_{1-4} o piperidinilo;

y en donde X y Y opcionalmente comparten un átomo de carbono y juntos forman un fragmento espirocíclico.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es piperidinilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es alquilo C_1 .

4.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es alquilo C_1 .

4.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman X,

en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo;

y en donde X y Y comparten un átomo de carbono y juntos forman un fragmento espirocíclico.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es indazolilo sustituido o no sustituido.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es 1H-indazol-5-ilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido como se establece en la primera modalidad del primer aspecto.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es O y m y n son cada uno 1.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 1; y G, J y E juntos forman A^x o A^y .

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 0 de tal manera que G y J están cada uno unido a A, entonces A es C y G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema conteniendo A y en donde G, J y A juntos son GJA' o GJA'' .

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 0 de tal manera que G y J están cada uno unido a A, entonces A es C y G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema conteniendo A y en donde G, J y A juntos son GJA' .

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 0 de tal manera que G y J están cada uno unido a A, entonces A es C y G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema conteniendo A y en donde G, J y A juntos son GJA'' .

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 0 de tal manera que G y J están cada uno unido a A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema conteniendo A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, halofenilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

26. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de ácido (±)-3-(1*H*-Indazol-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino]-propionico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (*R*)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico;

[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico;

[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

ester metílico del ácido ($\pm$)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester metílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-[2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-(piperidina-4,4'-(1H)-quinazolina)carbonil amino]-propionico;

ester metílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(1,2-dihidro-2-oxoespiro-4H-3,1-dihidro-benzoxazina-4'4'-piperidina-carbonilamino)-propionico;

ácido ($\pm$)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

(±)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidina-4,4'-(1H)-quinazolína]-1-carboxamida;

(±)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidina-4,4'-(1H)-quinazolína]-1-carboxamida;

(±)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;

(±)-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;

(±)- [1-Dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;

(±)- [1-(2-adamantil-carbamoil)-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (±)-1',2'-Dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina-1-carboxílico];

{2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-amida del ácido (±)-1',2'-Dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina-1-carboxílico];

(±)- 1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidina-4,4'-(1H)-quinolína]-1-carboxamida;

(±)- 1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1-piperidinil]-2-oxoetil]3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidina-4,4'-(1H)-quinolina]-1-carboxamida;

(±)- [1-Dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]]-3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidina-4,4'-(1H)-quinolina]-1-carboxamida

{1-(7-metil-1H-indazol-5-il metil)-2-[1,4]bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil}-amida del ácido (±)-4-Oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-ene-8-carboxílico;

{1-(7-metil-1H-indazol-5-il metil)-2-[1-piperidinil]-2-oxo-etil}-amida del ácido (±)-4-Oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico;

[1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]amida del ácido (±)-4-Oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico;

{1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-amida del ácido 4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

éster bencílico del ácido 4-(3-(1H-Indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazina-1-carboxílico;

[1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperazin-1-il-etil]-amida del ácido 4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

{1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-[4-(2-metil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

éster ciclohexílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

éster metílico del ácido (±)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

éster metílico del ácido ($\pm$)-3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-etil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ($\pm$)-4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

éster metílico del ácido ($\pm$)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butírico;

éster metílico del ácido ($\pm$)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico;

($\pm$)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-*N,N*-Dimetil-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida;

($\pm$)-1-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

($\pm$)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-morfolin-4-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

(±)-*N,N*-Dimetil-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butiramida;

(±)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-(piperidin-1-il)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;

(±)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-butano-1,4-diona;

(±)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;

(±)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;

(±)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona

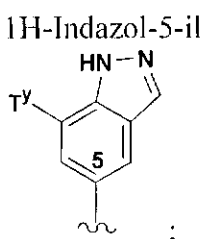
(±)-2-(1H-Indazol-5-ilmetil)-*N,N*-dimetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida;

ester *tert*-butilico del ácido (±)-5-{2-([1,4']Bipiperidinil-1'-carbonil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-indazol-1-carboxílico;

(±)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-*N*-prop-2-inil-butiramida;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es



en donde T^y es H, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br o nitrilo.

28. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-Oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carboxílico;

ester isopropílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester isopropílico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester isopropílico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester tert-butílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester tert-butílico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester tert-butílico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester ciclohexílico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester ciclohexílico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-bencil-piperidin-4-ílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico;

ester 1-piridin-4-il-etílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico; y

ester 1-piridin-3-il-etílico del ácido 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidina-1-carbonil]-amino}-propionico

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists*[§]

Received for publication, October 5, 2001, and in revised form, February 11, 2002
Published, JBC Papers in Press, February 14, 2002, DOI 10.1074/jbc.M109661200

John J. Malleet[‡], Christopher A. Salvatore[‡], Beatrice LeBourdelle[§], Kevin R. Oliver[§],
Jenny Longmore[§], Kenneth S. Koblan[‡], and Stefanie A. Kane^{‡¶}

From the [‡]Molecular Pharmacology Department, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486 and
[§]The Neuroscience Research Center, Merck Research Laboratories, Harlow, Essex CM20 2QR, United Kingdom

The heterodimeric CGRP receptor requires co-expression of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and an accessory protein called receptor activity-modifying protein (RAMP) 1 (McLatchie, L. M., Fraser, N. J., Main, M. J., Wise, A., Brown, J., Thompson, N., Solari, R., Lee, M. G., and Foord, S. M. (1998) *Nature* 393, 333–339). Several non-peptide CGRP receptor antagonists have been shown to exhibit marked species selectivity, with >100-fold higher affinities for the human CGRP receptor than for receptors from other species (Doods, H., Haller-mayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., and Eberlein, W. (2000) *Br. J. Pharmacol.* 129, 420–423; Edvinsson, L., Sams, A., Jansen-Olesen, I., Tajti, J., Kane, S. A., Rutledge, R. Z., Koblan, K. S., Hill, R. G., and Longmore, J. (2001) *Eur. J. Pharmacol.* 415, 39–44). This observation provided an opportunity to map the determinants of receptor affinity exhibited by BIBN4096BS and the truncated analogs, Compounds 1 and 2. All three compounds exhibited higher affinity for the human receptor, human CRLR/human RAMP1, than for the rat receptor, rat CRLR/rat RAMP1. We have now demonstrated that this species selectivity was directed exclusively by RAMP1. By generating recombinant human/rat CRLR/RAMP1 receptors, we demonstrated that co-expression of human CRLR with rat RAMP1 produced rat receptor pharmacology, and vice versa. Moreover, with rat/human RAMP1 chimeras and site-directed mutants, we have identified a single amino acid at position 74 of RAMP1 that modulates the affinity of small molecule antagonists for CRLR/RAMP1. Replacement of lysine 74 in rat RAMP1 with tryptophan (the homologous amino acid in the human receptor) resulted in a ≥100-fold increase in antagonist affinities, similar to the K_i values for the human receptor. These observations suggest that important determinants of small molecule antagonist affinity for the CGRP receptor reside within the extracellular region of RAMP1 and provide evidence that this receptor accessory protein may participate in antagonist binding.

CGRP is a 37-amino acid neuropeptide that is expressed in a variety of cell types in both the central and peripheral nervous systems (5). In many tissues, CGRP-containing fibers are closely associated with blood vessels (6). Among the various physiological functions reported for CGRP, the most pronounced is vasodilation. CGRP is the most powerful of the vasodilator transmitters (7), and its vasoactive effects have been demonstrated in a variety of blood vessels (8), including those in the cerebral, coronary, and mesenteric vasculature.

Mounting evidence suggests that CGRP is involved in the pathophysiology of migraine headache (9). Migraine is thought to be associated with dilation of cerebral blood vessels and activation of the trigeminovascular system (10). During the headache phase of a migraine, CGRP levels are elevated in the cranial circulation (11, 12). Successful treatment of the headache with sumatriptan resulted in normalization of CGRP levels (12), thus implicating CGRP in the pathophysiology of this disorder. Moreover, intravenous administration of CGRP to migraineurs induced a delayed migrainous headache in some patients (13). These observations suggest that inhibition of CGRP-mediated vasodilation may have therapeutic utility in the treatment of migraine.

Research in the area of CGRP has intensified in recent years due in large part to the identification of its receptor, CRLR¹ (14), and the cloning of the receptor activity-modifying proteins (RAMPs) (1) and receptor component protein (15). CGRP activity is mediated by the G_s -coupled G-protein-coupled receptor (GPCR), CRLR, which shares 55% homology with the calcitonin receptor. In an elegant study, McLatchie *et al.* (1) demonstrated that functional CGRP and adrenomedullin receptors are both derived from CRLR and that the phenotype is determined by co-expression with a particular RAMP. Co-expression of CRLR with RAMP1 results in CGRP receptor pharmacology, whereas RAMP2 or RAMP3 co-expression produces an adrenomedullin receptor. RAMPs are relatively small (148–175-amino acid) proteins containing a single predicted membrane-spanning domain, a large extracellular domain, and a short cytoplasmic domain. CRLR and RAMP1 form a 1:1 heterodimer that was recently shown to undergo internalization as a stable receptor complex in a β -arrestin- and dynamin-dependent fashion (16). The molecular function of RAMPs includes cell surface targeting (17) and may involve direct ligand binding, indirect modulation of CRLR conformation, or both (18).

In the pursuit of small molecule antagonists of the CGRP receptor, CRLR/RAMP1, Doods *et al.* (2) identified a potent and highly specific compound, BIBN4096BS (Fig. 1). BIBN4096BS

* The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

[§] The on-line version of this article (available at <http://www.jbc.org>) contains Tables SI–SIII and Fig. S1.

The nucleotide sequence(s) reported in this paper has been submitted to the GenBank™/EBI Data Bank with accession number(s) AF424807.

¶ To whom correspondence should be addressed: Molecular Pharmacology Dept., WP26A-2000, Merck Research Laboratories, West Point, PA 19486. Tel.: 215-652-2553; Fax: 215-652-0800; E-mail: stefanie_kane@merck.com.

¹ The abbreviations used are: CRLR, calcitonin receptor-like receptor; hCRLR, human CRLR; rCRLR, rat CRLR; RAMP, receptor activity-modifying protein; hRAMP, human RAMP; rRAMP, rat RAMP; GPCR, G-protein-coupled receptor; hCGRP, human CGRP.

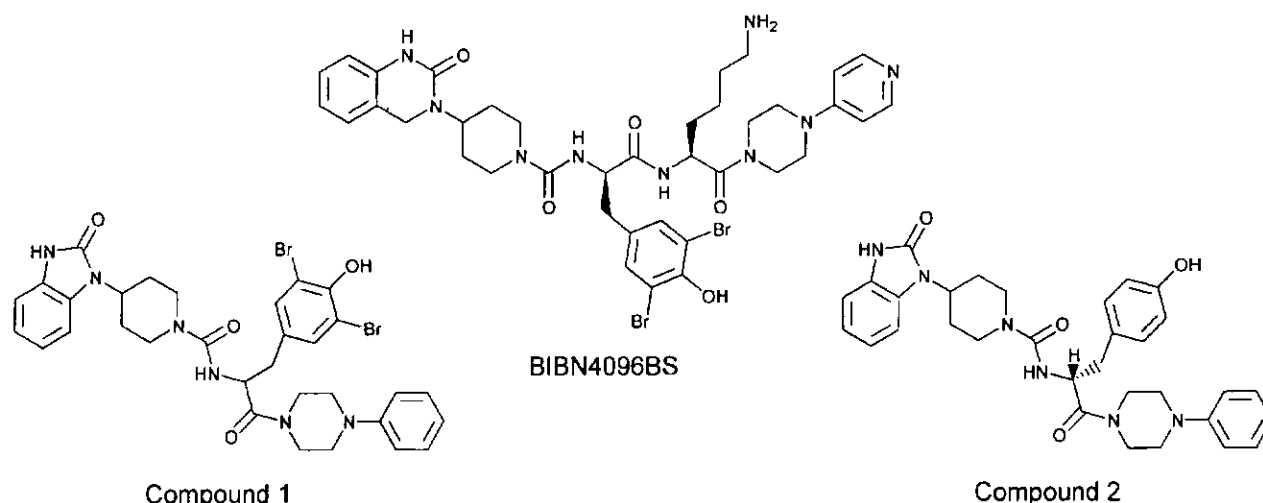


FIG. 1. Chemical structures of BIBN4096BS, Compound 1, and Compound 2.

demonstrated high affinity for the human CGRP receptor, with a K_i of 14 pM. Of particular interest was the observation that BIBN4096BS exhibited >100-fold lower affinity for CGRP receptors from rat, rabbit, dog, and guinea pig, although the affinity for the marmoset receptor was reported to be similar to that for human. These authors utilized marmoset for *in vivo* studies to evaluate the utility of BIBN4096BS as a potential anti-migraine agent. A related compound, Compound 1 (Fig. 1), was likewise shown to be a significantly more potent antagonist on human cerebral arteries than on guinea pig cerebral and porcine coronary arteries (3, 4).

To probe the species selectivity observed with the non-peptide antagonists BIBN4096BS and Compound 1, we chose to focus on the affinity differences seen for the human and rat CGRP receptors. In this report, we demonstrate that the small molecule antagonists, BIBN4096BS, Compound 1, and an analog, Compound 2, have different affinities for the human and rat receptors, and these differences are determined by the species origin of RAMP1 that is co-expressed with CRLR. Furthermore, through the use of chimeric RAMP1 proteins and site-directed mutagenesis, the exact residues responsible for the species selectivity have been identified. The results of this study may provide additional insight into the molecular basis of the CRLR-RAMP interaction and facilitate the future discovery of high affinity non-peptide antagonists.

MATERIALS AND METHODS

Marmoset RAMP1 cDNA Cloning—A partial marmoset RAMP1 cDNA was isolated from frontal brain cDNA using the PCR. The PCR primers were based upon human RAMP1 (5'-CTGCCAGGAGGCTAATACG and 5'-CAGGATGAAGGGCTAGAGGA). Amplification reactions consisted of 40 cycles of 45 s at 94 °C, 45 s at 58 °C, and 1 min at 72 °C and were carried out according to the manufacturer's recommended protocol for PLATINUM Taq PCR DNA polymerase (Invitrogen). Multiple subclones were sequenced to rule out potential errors.

Expression Constructs, Chimeras, and Mutagenesis—Human and rat cDNAs for CRLR were provided by Dr. Douglas MacNeil (Merck Research Laboratories, Rahway, NJ) and subcloned as 5' *NheI* and 3' *NotI* fragments into pcDNA3.1/Zeo(+) (Invitrogen). Human RAMP1 (hRAMP1) was provided by Dr. Bruce Daugherty (Merck Research Laboratories, Rahway, NJ) in the expression vector pcDNA3.1(+) (Invitrogen). Rat RAMP1 (rRAMP1) cloning was described previously (19); the cDNA was subcloned as a 5' *NotI* and 3' *BamHI* fragment into pcDNA3.1/Hygro(−) (Invitrogen).

Two human/rat chimeric RAMP1 cDNAs were constructed by using restriction fragments of the corresponding native cDNAs. Chimera 1 was created by replacing the nucleotides coding for the first 66 amino acids of rRAMP1 with the corresponding nucleotides of hRAMP1 by using the *BsgI* restriction site along with a *NheI* site located in the

cloning vector. Chimera 2 was created by replacing the nucleotides coding for the first 112 amino acids of rRAMP1 with the corresponding nucleotides of hRAMP1 by using the *SalI* restriction site along with a *NheI* site located in the cloning vector.

Rat RAMP1 site-directed mutagenesis was performed by using the QuikChange site-directed mutagenesis kit (Stratagene) according to the manufacturer's instructions. Lysine at position 74 of rRAMP1 was replaced with the corresponding human/marmoset amino acid tryptophan utilizing two complementary mutant oligonucleotide primers (5'-CTCACTCACTGCACCTGGCTCGTGCAAAACAG and 5'-CTTGTTT-GCCACGAGCCAGGTGCAGTGAGTGAG) and the rRAMP1 expression vector construct as template. This mutation was accomplished by substituting the codon TGG corresponding to tryptophan (rK74W RAMP1). All constructs were sequenced bidirectionally with 100% coverage in each direction.

Cell Culture and DNA Transfection—293 EBNA (Invitrogen) cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium with 4.5 g/liter glucose, 1 mM sodium pyruvate, and 2 mM glutamine supplemented with 10% fetal bovine serum, 100 units/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin and maintained at 37 °C, 5% CO₂, and 95% humidity. Cells were subcultured by treatment with 0.25% trypsin/0.1% EDTA in Hanks' balanced salt solution.

Twenty-four h before transfection, the cells were seeded at 2.0×10^7 cells/dish in 500-cm² dishes. The following day, the cells were refed with fresh growth medium 1 h before transfection. Transfections were performed by combining 60 µg/dish DNA with 180 µg/dish LipofectAMINE 2000 (Invitrogen). cDNAs for CRLR and RAMP1 in the mammalian expression vector pcDNA3.1 were co-transfected in equal amounts. Control transfections included pcDNA3.1 vector alone, hCRLR/pcDNA3.1, rCRLR/pcDNA3.1, and pcDNA3.1/hRAMP1. The transfection mixture was added directly to the medium, and this mixture was replaced with fresh medium 24 h later. The cells were harvested for membranes 48 h after transfection.

Membrane Preparation and Radioligand Binding Studies—Transiently transfected 293 EBNA cells were washed once with phosphate-buffered saline and harvested in harvest buffer containing 50 mM HEPES, 1 mM EDTA, and Complete protease inhibitors (Roche Molecular Biochemicals). The cell suspension was disrupted with a laboratory homogenizer and centrifuged at 48,000 × g to isolate membranes. The pellets were resuspended in harvest buffer plus 250 mM sucrose. Membranes were stored at −70 °C as aliquots. Membranes from rat brains stripped of the meningeal layer (Pel-Freez) were prepared in a similar manner. SK-N-MC membranes were purchased from Receptor Biology.

For binding assays, 1.5–25 µg of membranes from transiently transfected cells (dependent upon receptor expression levels), 25 µg of SK-N-MC, or 100 µg of rat brain membranes were incubated for 3 h at room temperature in binding buffer (10 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, and 0.2% bovine serum albumin) containing 10 pM [¹²⁵I]-hCGRP (Amersham Biosciences) in a total volume of 1 ml. Similar results were obtained by using [¹²⁵I]-labeled rat CGRP (Amersham Biosciences; data not shown). Incubations were terminated by filtration through GF/B 96-well filter plates that had been blocked with 0.5% polyethylenimine. Nonspecific binding was determined by using a final concentration of 300 nM

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



D3
985

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, C07D 401/12, 409/12, 417/12, 419/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/11128 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1998 (19.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04862 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. September 1997 (08.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 36 623.2 10. September 1996 (10.09.96) DE 197 20 011.7 14. Mai 1997 (14.05.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Amriswilstrasse 7, D-88400 Biberach (DE). EBERLEIN, Wolfgang [DE/DE]; Obere Au 6, D-88400 Biberach (DE). ENGEL, Wolfhard [DE/DE]; Mozartstrasse 13, D-88400 Biberach (DE). PIEPER, Helmut [DE/DE]; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). DOODS, Henri [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Strasse 6, D-88447 Warthausen (DE). HALLERMAYER, Gerhard [DE/DE]; Grüner Weg 8, D- 88437 Maselheim (DE). ENTZEROTH, Michael [DE/DE]; Sebastian-Sailer-Strasse 44, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: MODIFIED AMINOACIDS, PHARMACEUTICALS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

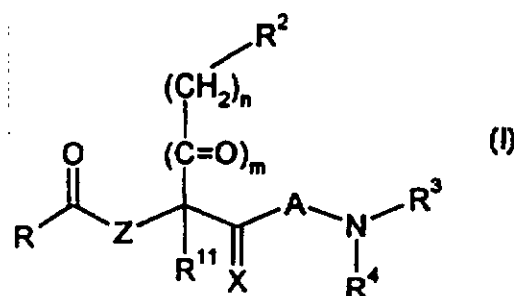
(54) Bezeichnung: ABGEWANDELTE AMINOSÄUREN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention concerns modified aminoacids of general formula (I) in which A, Z, X, n, m, R, R², R³, R⁴ and R¹¹ are defined in claims 1 through 5, their tautomers, their diastereomers, their enantiomers, their mixtures and their salts, specially their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, pharmaceuticals containing these compounds, their use and the method for their production, as well as their use for the production and purification of antibodies and as marked compounds in RIA and ELISA assays and as diagnostic or analytic auxiliary agents in neurotransmitter research.

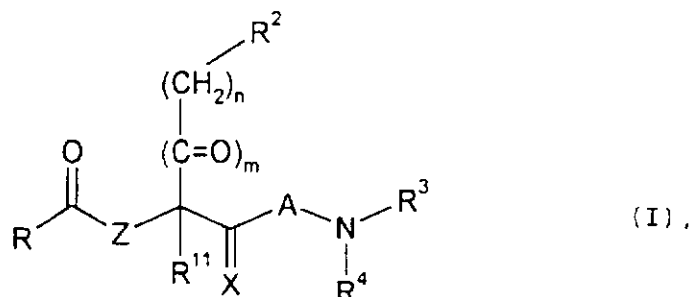
(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel (I), in der A, Z, X, n, m, R, R², R³, R⁴ und R¹¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.



Patentansprüche

1. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel



in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-,

987

kyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Benzoyl-, Benzoyl-amino-, Benzoylmethyl-amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonyl-amino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoyl-amino-, Benzoylamino-carbonyl-amino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können

und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nicht anders angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,

Z die Methylengruppe oder die Gruppe $-NR^1-$, in der

R^1 das Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt,

R^{11} das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Phenylmethylgruppe,

n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

A eine Bindung oder den über die -CX-Gruppe mit der NR³R⁴-Gruppe verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

Acetyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert. Butyloxycarbonyl-Gruppe, darstellen,

R³ das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

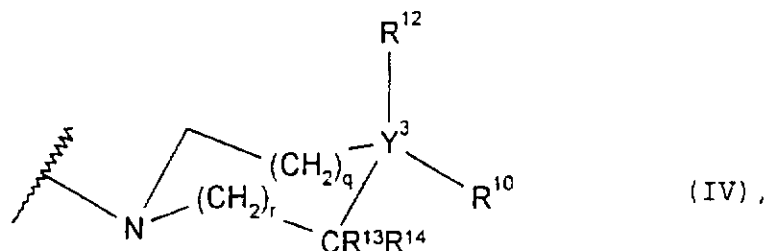
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁴ das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R³ und R⁴ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

- 387 -



in dem

Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

R^{10} das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkyl-, ω -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-121774
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1 0369
	Folios	13

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US03/16576
Fecha de Presentación Internal. 27 de Mayo de 2003

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 161 a 561 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 562 a 607 como se radicó inicialmente
Folios 966 a 982 modificadas

Dibujos: Folios 608 a 612

Prioridad: Folios: 1
05/06/2002, US, 60/386,138
13/06/2002, US, 60/388,617
19/06/2002, US, 60/389,870
01/07/2002, US, 60/393,200
25/09/2002, US, 60/413,534

Respuesta del solicitante: Folios 947 a 965

2. Análisis de la Prioridad

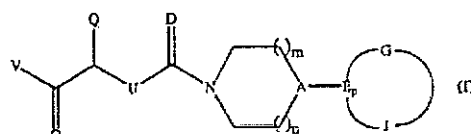
La fecha de prioridad del 05 de junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad

3. Objeto de la Invención

Título de la invención: Antagonistas de receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina

Problema Técnico Planteado: Obtener un compuesto antagonista de los receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina

Solución: Un antagonista de los receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina representado por:



IPC: A61K 31/517, 31/496, 31/4227, C07D 487/14, 487/22

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se sugiere al solicitante restringir de una manera razonable, los compuestos de fórmula I, objeto de solicitud, de forma tal que se encuentren sustentados en la descripción, puesto entre los ejemplos más representativos se encuentran esteres, amidas y ácidos, los cuales evidencian diferencias químicas estructuralmente. Así mismo sucede cuando el sustituyente es un espirociclo, puesto que el solicitante sólo se refiere a aza o triazaespiro o el sustituyente es un heterociclo fusionado. Se sugiere al solicitante revisar los compuestos referidos en las reivindicaciones 26 y 28, ya que por ejemplo, los esteres no se encuentran representados por la estructura de la nueva reivindicación 1, como por ejemplo el compuesto No 10 del Folio 978 y donde parece ser que V es -O-ciclohexilo (Ver ejemplo 41a, Folio 348). No se encuentran sustentados en la descripción los solvatos de los compuestos de la solicitud correspondientes a la reivindicación 1, 26 y 28.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 05 de junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/06/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

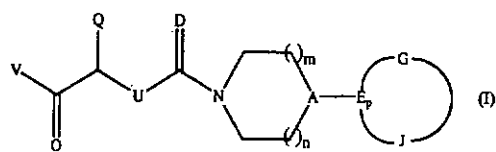
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	The Journal of Biological Chemistry, Vol 277, No 16	Receptor activity-modifying protein 1 determines the Species Selectivity of non-peptide CGRP Receptor Antagonists	19/04/2002
D3	WO 98/11128	Modified aminoacids,	19/03/1998

	pharmaceuticals containing these compounds and method for their production	
--	--	--

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I):



El Estado de la Técnica más cercano químicamente es **D2**, que da a conocer compuestos antagonistas del receptor de CGRP no peptídico (Ver página 14295, figura 1) y su relación con la actividad del receptor (proteína 1). Los compuestos más cercanos estructuralmente y en actividad son el compuesto 1 y el compuesto 2.

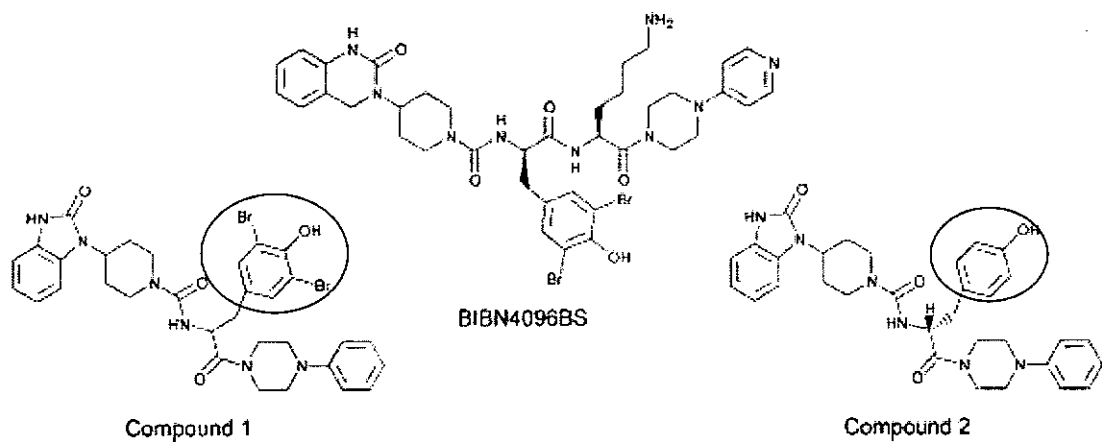


FIG. 1. Chemical structures of BIBN4096BS, Compound 1, and Compound 2.

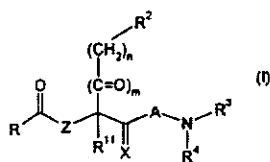
Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de **D2**, en que poseen un anillo indazol sustituido en vez de un anillo fenilo sustituido. En **D2** no se encuentra presente dicho anillo.

El hecho de incluir el anillo de indazol sustituido en vez de un anillo fenilo sustituido, en los compuestos que se daban a conocer en **D2**, causa que se obtengan compuestos útiles como antagonistas de los receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP)

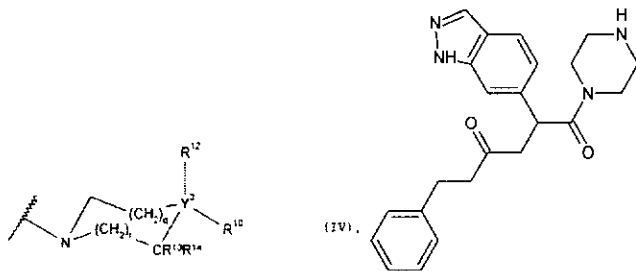
El Problema Técnico Objetivo era obtener compuestos útiles como antagonistas de los receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP)

D3 describe una manera de solucionar el problema técnico, por medio de compuestos de fórmula I, útiles en investigación de neurotransmisores (Ver resumen) (Ver página 376, reivindicación 1)

904
994



Al realizar las sustituciones sobre R como alquilo (Ver página 376, línea 4), Z es un grupo metileno (Ver página 383), R¹¹ es hidrógeno, m y n no son cero (Ver páginas 383), A es un enlace (Ver página 384), R³ y R⁴ forman un anillo (Ver página 386, último párrafo y página 387, línea 1; IV) y R² es un anillo de indazol (Ver página 384, líneas 5-6):



La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener compuestos antagonistas de los receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP); emplearía el anillo de indazol cómo se revela en **D3**, dentro de los compuestos que se enseñan en **D2**, logrando de esta forma los compuestos, objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

No se evidencia que la modificación en la estructura con un anillo de indazol sustituido en vez de un fenilo sustituido, presente un efecto técnico inesperado, frente a los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica, pues la modificación estructural realizada no cambia la actividad biológica de los compuestos como antagonistas del gen de calcitonina, pues sigue siendo la misma; lo cual indica que son compuestos alternos.

Las reivindicaciones dependientes 2 –28, no mencionan alguna característica que haga inventivos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	The Journal of Biological Chemistry, Vol 277, No 16	1-28	Nivel Inventivo
D3	WO 98/11128	1-28	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

13 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 02115

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070