



No. 05-067344- -00006-0000

Fecha: 2007-07-18 16:13:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 05-067.344

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS DE 2-AMINOCARBONIL-QUINOLINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE DIFOSFATO DE ADENOSINA EN PLAQUETAS".

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 576

J. IAN RAISBECK, 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 solicitante, según consta en mi memorial de fecha 7 de septiembre de 2006, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$202.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución No. 36155 del año 2006.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Recibo por \$202.000 pesos

LMB/P2003/000193 070717 Sol exam

708
708
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-067344- -00006-0000

Fecha: 2007-07-18 16:13:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 56,175
FECHA : JULIO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562734	10/07/2007	7,666,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
	TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~709~~
709

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-67344

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 576 DE

FECHA 31 DE MAYO DE 2007 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 31 DE AGOSTO DE 2007

NOTA: Dentro del plazo de los tres (3) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 y en concordancia con el artículo 85 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI **_____**

NO **X** **_____**



710
710

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 295/18, 295/22, 311/70, A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/18185 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. August 1994 (18.08.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH94/00026 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1994 (09.02.94) (30) Prioritätsdaten: 405/93-0 10. Februar 1993 (10.02.93) CH 2827/93-2 20. September 1993 (20.09.93) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PEN-TAPHARM AG [CH/CH]; Engulgasse 109, CH-4052 Basel (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÜRZEBECKER, Jörg [DE/DE]; Hubertusstrasse 38, D-99094 Erfurt-Rhoda (DE). VIEWEG, Helmut [DE/DE]; In den Grundmatten 36, D-79618 Rheinfelden (DE). WIKSTROEM, Peter [CH/CH]; Stallmattstrasse 5, CH-4104 Oberwil (CH). ADLER, Christoph [CH/CH]; Tschäppelring 2, CH-4153 Reinach (CH). (74) Anwalt: BRAUN, André; Murtengasse 5, CH-4051 Basel (CH).		(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, 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 <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: **PIPERAZIDES OF SUBSTITUTED PHENYLALANINE DERIVATES AS THROMBIN INHIBITORS**
(54) Bezeichnung: **PIPERAZIDE VON SUBSTITUIERTEN PHENYLALANIN-DERIVATIVEN ALS THROMBIN INHIBITOREN**
(57) Abstract

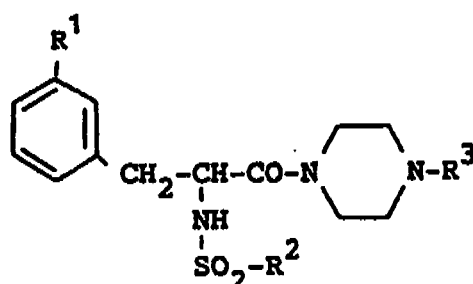
D,L-, L- and D-phenylalanine piperazides of formula (I) defined in the claim have been discovered which are clotting or thrombin and/or trypsin inhibitors. The compounds are easily absorbed orally, intraduodenally and especially rectally and are only slightly toxic.

(57) Zusammenfassung

Es wurden D,L-, L- und D-Phenylalanin-piperazide der im Patentanspruch definierten Formel (I) gefunden, die blutgerinnungshemmend resp. thrombin- und/oder trypsinhemmend sind. Die Verbindungen sind oral, intraduodenal und insbesondere rektal ausgezeichnet resorbierbar und weisen nur eine geringe Toxizität auf.

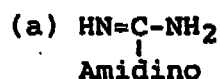
PATENTANSPRÜCHE

1. D,L-, L- oder D-Phenylalanin-piperazide der Formel

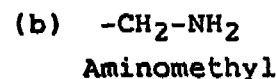


I

in denen R¹ eine basische Gruppe der Formel



oder



darstellt,

R² einen (un)substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt, und

R³ einen Acylrest der Formel $-\text{COX}$ darstellt, wobei X = H, unverzweigt oder verzweigt und gegebenenfalls substituiert Alkyl oder (un)substituiertes Aryl oder Cycloalkyl darstellt,

einen Aralkylrest darstellt, in dem der aromatische Rest gegebenenfalls substituiert ist,

einen Carbonsäureamidrest der Formel $-\text{CONR}'\text{R}''$, Thio-carbonsäureamidrest $-\text{CSNR}'\text{R}''$ oder einen Essigsäureamidrest $-\text{CH}_2-\text{CONR}'\text{R}''$ darstellt, wobei R' = R'' = H; R' = R'' = Alkyl; R' = H, R'' = Alkyl; R' = H, R'' = Aryl ist oder R' und R'' mit dem Stickstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocycloaliphatischen Ring bildet,

712
712

einen SO_2 -Y-Rest darstellt, in dem Y (un)substituiert Alkyl, (un)substituiert Aryl oder Heteroaryl oder $-\text{NR}'\text{R}''$ bedeutet, wobei R' und R'' jeweils = H und/oder gleich oder ungleich niedrig Alkyl C_1 - C_3 ist,

einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der gegebenenfalls mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe substituiert ist,

einen (un)substituierten Heteroarylrest bzw. einen heterocycloaliphatischen Rest darstellt,

einen funktionalisierten Alkylrest der Formel $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist, $n = 1$ bis 8 bedeutet und der funktionelle Rest X

eine Hydroxylgruppe darstellt, deren H-Atom gegebenenfalls substituiert ist,

ein Halogenatom bedeutet,

eine tertiäre Aminogruppe der Formel $-\text{N}(\text{Alk})_2$ darstellt, wobei die Alkylgruppen 1 bis 3 C-Atome sowie die gleiche Bedeutung besitzen und das Stickstoffatom gegebenenfalls einem cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 7 Ringgliedern angehört, wobei gegebenenfalls ein oder zwei weitere Ringe annelliert sind,

eine Acylaminomalonsäurediestergruppe der Formel $\text{ACHN}-\underset{|}{\text{C}}(\text{COOAlk})_2$, eine $\text{ACHN}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{COOH}$ -Gruppe oder eine $\text{H}_2\text{N}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{COOH}$ -Gruppe darstellt,

und deren Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren.

2. Phenylalanin-piperazide gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der (un)substituierte Aryl- oder Heteroarylrest in R_2 Phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4,6-Tri-methyl- bzw. -Triisopropyl-phenyl, 4-Methoxy-2,3,6-tri-methyl-phenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxy- bzw. 2,2,5,7,8-Pentamethyl-chromanyl, Anthrachinonyl, 1- bzw. 2-Naphthyl, Chinolyl- bzw. Isochinolyl oder einen Campherrest darstellt.



713
713

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

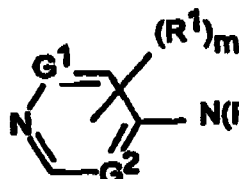
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 213/74, 239/42, 237/20, 401/12, A61K 31/44, 31/50, 31/505, C07D 401/04		(11) International Publication Number: WO 97/28129
A1		(43) International Publication Date: 7 August 1997 (07.08.97)
(21) International Application Number: PCT/GB97/00284		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, 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, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European 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).
(22) International Filing Date: 31 January 1997 (31.01.97)		
(30) Priority Data: 9602166.2 2 February 1996 (02.02.96) GB		
(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).		
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SMITHERS, Michael, James [GB/GB]; ZENECA Pharmaceuticals, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PRESTON, John [GB/GB]; ZENECA Pharmaceuticals, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). STOCKER, Andrew [GB/GB]; ZENECA Pharmaceuticals, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).		
(74) Agent: DENERLEY, Paul, Millington; ZENECA Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).		
Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.		

(54) Title: AMINOHETEROCYCLIC DERIVATIVES AS ANTITHROMBOTIC OR ANTICOAGULANT AGENTS

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein G¹ is CH or N; G² is CH or N; R¹ is a variety of optional substituents; L¹ is (1-4C)alkylene; T¹ is CH or N; R² and R³ are independently hydrogen or (1-4C)alkyl or are joined to form



a ring; X¹ and X² represent various linking groups; Ar is phenylene or certain heteroaryl rings and Q represents a variety of aromatic or heterocyclic rings systems, and pharmaceutically acceptable salts thereof are described as useful antithrombotic and anticoagulant agents, and are selective Factor Xa inhibitors. Processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them are also described.

(I)

714
714

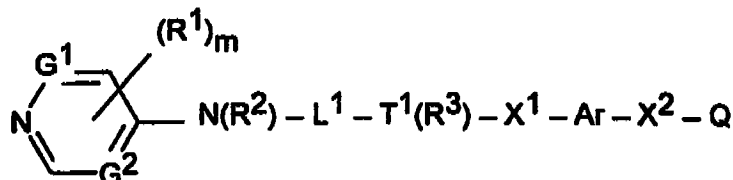
WO 97/28129

- 76 -

PCT/GB97/00284

CLAIMS

1. An aminoheterocyclic derivative of the formula I



5

wherein G^1 is CH or N;

G^2 is CH or N;

m is 1 or 2;

R^1 is hydrogen, halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, amino, hydroxy, nitro,

10 (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino or di-(1-4C)alkylamino;

L^1 is (1-4C)alkylene, (3-6C)cycloalkane-1,2-diyl or (1-3C)alkylene-carbonyl,

T^1 is CH or N,

R^2 is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^3 is hydrogen or (1-4C)alkyl, or R^2 and R^3 together form a (1-4C)alkylene or methylenecarbonyl group,

15 and wherein 1 or 2 methylene groups within L^1 or the ring formed when R^2 and R^3 are linked optionally bear 1 or 2 substituents selected from carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl,

(1-4C)alkoxycarbonyl, N -(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N -di-(1-4C)alkylcarbamoyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl,

4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylcarbonyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl,

20 carboxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl, carbamoyl-(1-4C)alkyl,

N -(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N -di-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl,

pyrrolidin-1-ylcarbonyl-(1-4C)alkyl, piperidino-(1-4C)alkyl, morpholino-(1-4C)alkyl,

piperazin-1-yl-(1-4C)alkyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclic group in said substituent optionally bears 1 or 2 (1-4C)alkyl

25 substituents, provided that, when T^1 is N, L^1 is not optionally substituted methylene and R^2 and R^3 together do not form an optionally substituted methylene group;

X^1 is a group of the formula SO , SO_2 , $\text{C}(\text{R}^4)_2$, CO , $\text{C}(\text{R}^4)_2\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2\text{S}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2\text{SO}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2\text{SO}_2$, $\text{COC}(\text{R}^4)_2$, $\text{SOC}(\text{R}^4)_2$ or $\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^4)_2$ when T^1 is CH or N, or, in addition, X^1 is a group of the

715
715

WO 97/28129

- 77 -

PCT/GB97/00284

formula O, S, OC(R⁴)₂ or SC(R⁴)₂ when T¹ is CH, and wherein each R⁴ is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

Ar is phenylene, or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl ring containing up to 3
5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and wherein said phenylene or heteroaryl ring is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl and (2-4C)alkynyl, from the substituent Y¹ which is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, pyrrolidin-1-
10 yl, piperidino, morpholino, thiamorpholino, 1-oxothiamorpholino, 1,1-dioxothiamorpholino, piperazin-1-yl, 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (2-4C)alkanoylamino, benzamido, (1-4C)alkanesulphonamido and benzenesulphonamido, from the substituent Y² which is selected from carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, pyrrolidin-1-
15 ylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, thiamorpholinocarbonyl, 1-oxothiamorpholinocarbonyl, 1,1-dioxothiamorpholinocarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylcarbonyl, (1-4C)alkanesulphonamidocarbonyl, benzenesulphonamidocarbonyl and benzylsulphonamidocarbonyl, from a substituent of the formula -L²-Y¹ wherein L² is (1-4C)alkylene and Y¹ has any of the
20 meanings defined immediately hereinbefore, from a substituent of the formula -L²-Y² wherein L² is (1-4C)alkylene and Y² has any of the meanings defined immediately hereinbefore, from a substituent of the formula -X³-L²-Y² wherein X³ is a group of the formula CON(R⁵), CON(L²-Y²), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) or N(L²-Y²), L² is (1-4C)alkylene, Y² has any of the meanings defined immediately hereinbefore and each R⁵ is independently hydrogen or (1-4C)alkyl, and
25 from a substituent of the formula -X³-L³-Y¹ wherein X³ is a group of the formula CON(R⁵), CON(L³-Y¹), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) or N(L³-Y¹), L³ is (2-4C)alkylene, Y¹ has any of the meanings defined immediately hereinbefore and each R⁵ is independently hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any heterocyclic group in said substituent optionally bears 1 or 2 substituents selected from carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-
30 4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, and wherein any phenyl group in said substituent optionally bears 1 or 2 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl,

716
716

WO 97/28129

- 78 -

PCT/GB97/00284

cyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy and (2-4C)alkynyloxy;

X^2 is a group of the formula S, SO, SO₂, C(R⁶)₂, CO, N(R⁷)SO₂, N(R⁷)CO, C(R⁶)₂S, C(R⁶)₂SO, C(R⁶)₂SO₂, C(R⁶)₂-C(R⁶)₂ or C(R⁶)₂CO, or, in addition, X^2 is a group of the formula O, SO₂N(R⁷), CON(R⁷) or C(R⁶)₂O when Q is other than phenyl-(2-4C)alkenyl or phenyl-(2-4C)alkynyl and wherein each R⁶ is independently hydrogen or (1-4C)alkyl and R⁷ is hydrogen, (1-4C)alkyl or a group of the formula -X⁴-Q wherein X⁴ is SO₂ or CO and Q has any of the meanings defined immediately hereinafter; and

10

Q is phenyl, naphthyl, phenyl-(1-4C)alkyl, phenyl-(2-4C)alkenyl, phenyl-(2-4C)alkynyl or a heterocyclic moiety containing up to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and Q optionally bears 1, 2 or 3 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, amino, nitro, trifluoromethanesulphonyl, carboxy,

15 carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyloxy, (2-4C)alkynyloxy, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoylamino, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, carboxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl-(1-4C)alkyl,

20 carbamoyl-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl-(1-4C)alkyl, phenyl, heteroaryl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphinyl, phenylsulphonyl, benzyl, benzoyl, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroarylsulphinyl and heteroarylsulphonyl, and wherein said heteroaryl substituent or the heteroaryl group in a heteroaryl-containing substituent comprises a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl ring containing up to 3

25 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and wherein said phenyl, heteroaryl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphinyl, phenylsulphonyl, heteroaryloxy, heteroarylthio, heteroarylsulphinyl, heteroarylsulphonyl, benzyl or benzoyl substituent optionally bears 1, 2 or 3 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl and (2-4C)alkanoylamino;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;

717
717

WO 97/28129

- 79 -

PCT/GB97/00284

provided that when X^1 is CO and Ar is phenylene which optionally bears 1 or 2 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy then X^2 is not $N(R^7)SO_2$, $N(R^7)CO$, $C(R^6)_2S$, $C(R^6)_2SO$, $C(R^6)_2SO_2$, $C(R^6)_2-C(R^6)_2$, $C(R^6)_2CO$ or $C(R^6)_2O$.

5 2. A compound according to claim 1 wherein:

each of G^1 and G^2 is CH; or G^1 is CH and G^2 is N, or G^1 is N and G^2 is CH;

m is 1 and R^1 is hydrogen;

L^1 is (1-4C)alkylene, T^1 is CH or N, and R^2 and R^3 together form a (1-4C)alkylene group, and wherein 1 or 2 methylene groups within L^1 and the ring formed when R^2 and R^3 are linked optionally bears 1 or 2 (1-4C)alkyl substituents, provided that, when T^1 is N, L^1 is not optionally substituted methylene and R^2 and R^3 together do not form an optionally substituted methylene group;

when T^1 is CH or N, X^1 is a group of the formula SO_2 , CH_2 , CO , CH_2O , CH_2S , CH_2SO_2 , $COCH_2$ or SO_2CH_2 , or, when T^1 is CH, X^1 is, in addition, a group of the formula O, S, OCH_2 or SCH_2 ;

Ar is 1,3-phenylene or 1,4-phenylene which is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy, amino, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl, (2-4C)alkanoylamino, carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, thiamorpholinocarbonyl, 1-oxothiamorpholinocarbonyl, 1,1-dioxothiamorpholinocarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylcarbonyl; or

Ar is 1,3-phenylene or 1,4-phenylene which is optionally substituted with a substituent of the formula $-L^2-Y^1$ or of the formula $-L^2-Y^2$ wherein L^2 is (1-4C)alkylene, Y^1 is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-(1-4C)alkylamino, pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino, piperazin-1-yl, 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulphinyl, (1-4C)alkylsulphonyl and (2-4C)alkanoylamino, and Y^2 is selected from carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkylcarbamoyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylcarbonyl; or



US005346907A

United States Patent [19]

Kerwin, Jr. et al.

[11] Patent Number: 5,346,907

[45] Date of Patent: Sep. 13, 1994

[54] AMINO ACID ANALOG CCK ANTAGONISTS

[75] Inventors: James F. Kerwin, Jr., Mundelein;
Mark W. Holladay, Libertyville;
Michael J. Bennett, Morton Grove,
all of Ill.

[73] Assignee: Abbott Laboratories, Abbott Park,
Ill.

[21] Appl. No.: 17,565

[22] Filed: Feb. 16, 1993

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 793,414, Jun. 26, 1990,
abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No.
582,896, Apr. 4, 1989, abandoned, which is a continua-
tion-in-part of Ser. No. 376,778, Jul. 7, 1989, aban-
doned, which is a continuation-in-part of Ser. No.
177,715, Apr. 5, 1988, abandoned.

[51] Int. Cl.³ A61K 31/47; C07D 215/22;
C07D 209/18

[52] U.S. Cl. 514/312; 546/169;
546/201; 546/229; 546/156; 540/467; 540/470;
544/333; 544/373; 544/386; 548/338.1;
548/338.5; 514/19

[58] Field of Search 514/19, 311, 312, 313,
514/210, 233.5, 233.8, 292, 318, 316, 340, 374,
397, 413, 465; 548/311.4, 215, 492, 233, 19 D,
200, 300.4; 544/53, 60, 61, 159, 128, 139, 143,
162, 333, 363, 373, 386; 546/153, 87, 156, 159,
169, 201, 221, 275, 276, 229; 540/467, 470, 544,
553; 549/467

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,880,938 11/1989 Freidinger 548/492
4,971,978 11/1990 Nadzam et al. 514/312

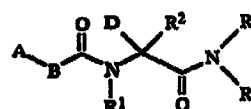
OTHER PUBLICATIONS

Bohnert, et al. Z. Naturforsch 426, 1159-1166 1987.
Schroff, J. Med. Chem. 1982 25 359-362.
Jensen, et al. Biochemica et Biophys Acta 757 (1983)
250-258.
Bock, et al. J. Med. Chem. 1989, 32, 13-16.
Faris, et al. Science, vol. 226, 1984 pp. 1215-1217.
Hahne, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78(10) pp.
6304-6308, 1981.

Primary Examiner—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—Pavanaram K. Sripada
Attorney, Agent, or Firm—Richard A. Elder; Steven R.
Crowley; Steven F. Weinstock

[57] ABSTRACT

Analogs of CCK-tetrapeptides, which analogs have the
formula



wherein A, B, D, R¹, R², R³, and R⁴ are specifically
defined, having activity as CCK antagonists, useful in
the treatment or prevention of disorders of the gastroin-
testinal, central nervous, appetite regulating or pain
regulating systems.

6 Claims, No Drawings

5,346,907

77

78

diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

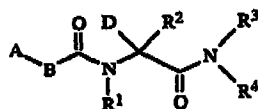
The present agents can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multilamellar hydrated liquid crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to the compounds of the present invention, stabilizers, preservatives, excipients, and the like. The preferred lipids are the phospholipids and the phosphatidyl cholines (lecithins), both natural and synthetic.

Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV. Academic Press, New York, N.Y. 1976, p.33 et seq.

The foregoing is merely illustrative of the invention and is not intended to limit the invention to the disclosed compounds. Variations and changes which are obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope and nature of the invention which are defined in the appended claims.

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically-acceptable salt, ester or amide thereof, wherein:

A is heteroaryl or substituted heteroaryl;

B is absent, or is O, N, S, ethylene, or substituted ethylene;

R¹ is hydrogen or C₁-C₃-alkyl;

R² is:

- (1) hydrogen,
- (2) aryl-C₁-C₃-alkyl, or
- (3) when R³ is hydrogen, additionally C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, or C₂-C₆-alkenyl; or
- R² and D are linked together with the atoms to which they are attached to form:
- (a) -C₄-C₇-alkylene, or
- (b) -(CH₂)_q-G-(CH₂)_q, wherein q is independently 1, 2 or 3 at each occurrence and G is O or S;

D is selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) C₁-C₆-alkyl,
- (3) C₂-C₆-alkenyl,
- (4) C₃-C₇-cycloalkyl,
- (5) aryl,
- (6) substituted aryl,
- (7) Het,
- (8) substituted Het,
- (9) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- (10) Het-C₁-C₆-alkyl,
- (11) substituted Het-C₁-C₆-alkyl,
- (12) aryl-(mono-substituted-C₁-C₆-alkyl),
- (13) Het-(mono-substituted-C₁-C₆-alkyl),
- (14) R⁶-O-C₁-C₆-alkyl, wherein: R⁶ is:

- (i) hydrogen,
- (ii) C₁-C₆-alkyl,
- (iii) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- (iv) substituted aryl-C₁-C₆-alkyl, or
- (v) R⁷-N-R⁸-C(O)-, wherein

R⁷ is:

- (a) C₁-C₆-alkyl,
- (b) aryl,
- (c) substituted aryl,
- (d) Het,
- (e) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- (f) substituted aryl-C₁-C₆-alkyl, or
- (g) Het-C₁-C₆-alkyl; and R⁸ is:
- (a) hydrogen,
- (b) C₁-C₆ alkyl,
- (c) aryl,
- (d) substituted aryl, or
- (e) aryl-C₁-C₆-alkyl; or

R⁷ and R⁸ may be linked together with the atoms to which they are attached to form N-C₄-C₇-alkylene or N-(CH₂)_q-G-(CH₂)_q, wherein q and G are as defined above;

(15) R⁹-S-C₁-C₆-alkyl, wherein: R⁹ is:

- (i) C₁-C₆-alkyl,
- (ii) C₂-C₆-alkenyl,
- (iii) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- (iv) substituted aryl-C₁-C₆-alkyl, or
- (v) R⁷-N-R⁸-C(O)-, wherein R⁷ and R⁸ are as defined above;

(16) R¹⁰-S(O)_n-C₁-C₆-alkyl,

wherein:

n is 1 or 2, and

R¹⁰ is C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkyl, or substituted aryl-C₁-C₆-alkyl; and

(17) R¹¹-NH-C₁-C₆-alkyl, wherein: R¹¹ is:

- (i) hydrogen,
- (ii) N-protecting group, or
- (iii) R⁷-J-CO-, wherein R⁷ is as defined above, and J is:
- (a) absent,
- (b) ethylene,
- (c) substituted ethylene,
- (d) O,
- (e) O-CH₂,
- (f) S,
- (f) S-CH₂,
- (h) NH, or
- (i) N(C₁-C₃-alkyl); or

(18) D is linked together with R² and atoms to which they are attached to form C₄-C₇-alkylene or -(CH₂)_q-G-(CH₂)_q, wherein q and G are as defined above; or

(19) D is linked together with R³ and atoms to which they are attached to form -CO-N-C₃-C₆-alkylene or -CO-N-(CH₂)_q-G-(CH₂)_q, wherein q and G are as defined above;

R³ is hydrogen or if R² or D is hydrogen, then additionally:

- (1) C₁-C₆-alkyl,
- (2) C₁-C₃-alkyl-O-C₁-C₃-alkyl,
- (3) C₂-C₆-alkenyl,
- (4) aryl-C₁-C₆-alkyl,
- (5) C₃-C₇-cycloalkyl, or
- (6) C₁-C₆-alkylene-CO₂-R¹⁴, wherein R¹⁴ is C₁-C₆-alkyl or C₃-C₇-cycloalkyl; or

720
720

5,346,907

79

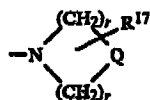
80

R³ and D may be linked together to form —CO—N—C₃—C₅—alkylene or —CO—N—(CH₂)_q—G—(CH₂)_q—, wherein q and G are as defined above:

R⁴ is selected from the group consisting of:

- (1) C₁—C₃—alkyl,
- (2) C₁—C₃—alkyl—O—C₁—C₃—alkyl,
- (3) C₂—C₄—alkenyl,
- (4) aryl,
- (5) aryl—C₁—C₆—alkyl—,
- (6) C₃—C₇—cycloalkyl,
- (7) cyano—C₁—C₆—alkyl, or
- (8) —C₁—C₃—alkylene—CO₂—R¹⁴, wherein R¹⁴ is C₁—C₆—alkyl, C₃—C₇—cycloalkyl, aryl, or aryl—C₁—C₆—alkylene; or

if R² is hydrogen, then R³ and R⁴ may be additionally linked to form:



wherein:

r is independently at each occurrence 1 or 2, Q is CH₂ or O, and

R¹⁷ represents one or two substituents independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) C₁—C₆—alkyl,
- (3) aryl, and
- (4) —C(O)—R¹⁸, wherein R¹⁸ is:
 - (i) aryl,
 - (ii) substituted aryl,
 - (iii) heteroaryl,
 - (iv) aryl—C₁—C₃—alkyl—,
 - (v) substituted aryl—C₁—C₃—alkyl, or
 - (vi) N—R¹⁹/R²⁰, wherein:

R¹⁹ is H or C₁—C₃ alkyl, and

R²⁰ is aryl, aryl—C₁—C₆—alkyl—, or heteroaryl—C₁—C₆—alkyl—.

2. A compound according to claim 1, which is:

N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-valine-di-n-pentylamide;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-R-valine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-valine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-valine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-norleucine-di-n-pentylamide;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-R-norleucine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-norleucine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-(O-benzyl)serine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-(O-benzyl)serine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-(O-benzyl)threonine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-(O-benzyl)threonine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-threonine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-threonine-di-n-pentylamide;

N-(3'-Quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-(O-methyl)threonine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-3-(2'-thienyl)-R-alanine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-3-(2'-thienyl)-R-alanine-di-n-pentylamide;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-R-histidine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-histidine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-histidine-di-n-pentylamide;
 N^α-(3'-Quinolylcarbonyl)-N^ε-(benzyloxycarbonyl)-R-lysine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-phenylalanine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-phenylalanine-di-n-pentylamide;
 N^α-(3'-Quinolylcarbonyl)-N^ε-(2'-chlorobenzyloxycarbonyl)-R-lysine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-(4'-hydroxyphenyl)glycine-di-n-pentylamide;
 N^α-(3'-Quinolylcarbonyl)-N^ε-(acetyl)-R-lysine-di-n-pentylamide;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-R-tyrosine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-tyrosine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-tyrosine-di-n-pentylamide;
 Methyl N-(3'-quinolylcarbonyl)-R-tyrosyl-S-phenylglycinate;
 Methyl N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-tyrosyl-S-phenylglycinate;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-R-homoserine-di-n-pentylamide;
 N-(3-Quinolylcarbonyl)-R-homoserine-di-n-pentylamide;
 N-(4'-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-homoserine-di-n-pentylamide;
 N-(2-Indolylcarbonyl)-R-methionine-di-n-pentylamide;
 N-(2-Indolylcarbonyl)-R-methioninesulfoxide-di-n-pentylamide;
 N-(3-Quinolylcarbonyl)-R-methionine-di-n-pentylamide;
 N-(4-Hydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-methionine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-methioninesulfoxide-di-n-pentylamide;
 N^α-(3'-Quinolylcarbonyl)-N^ε-phenylthiolcarbonyl-R-lysine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-tyrosine-di-n-pentylamide hydrochloride;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-histidine-di-n-pentylamide dihydrochloride;
 N-(2'-Indolylcarbonyl)-glycine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-glycine-di-n-pentylamide;
 N-(3'-Quinolylcarbonyl)-R-phenylglycine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-Phenylglycine-di-n-pentylamide;
 N-(5'-Fluoroindolylcarbonyl)-R-phenylglycine-di-n-pentylamide;
 N-(5'-Chloroindolylcarbonyl)-R-phenylglycine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-glycine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-R-(4'-hydroxyphenyl)-glycine-di-n-pentylamide;
 N-(4',8'-Dihydroxy-2'-quinolylcarbonyl)-(2R,3S)-(O-benzyl)-threonine-n-pentylamide;

721

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Compuestos de 2-aminocarbonil-quinolina como antagonistas del receptor de difosfato de adenosina en plaquetas".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de quinolina, con su uso como antagonistas del receptor plaquetario de difosfato de adenosina, con composiciones que los contienen y con procesos para prepararlos.

Según la descripción, las plaquetas interactúan con los sistemas de coagulación y fibrinólisis en el mantenimiento de la hemostasis y en la patogénesis de la trombosis y la tromboembolia. Las plaquetas se adhieren rápidamente al tejido vascular dañado y liberan una variedad de factores protrombóticos, quimiotácticos y mitogénicos, cuyo objeto es promover la hemostasis y la curación de las lesiones.

Las plaquetas tienen una participación importante en la trombosis arterial, una causa común de muerte e incapacidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se han usado exitosamente inhibidores de plaquetas para la prevención secundaria de la trombosis arterial en pacientes con enfermedades coronarias, cerebrales y vasculares periféricas.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

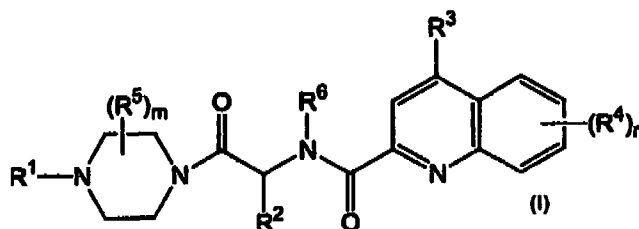
Reivindicaciones 1 a 14 (folios: 480 a 500): Un compuesto caracterizado porque responde fórmula (I), como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica.

Reivindicación 15 (folios: 500 a 503): Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por una actividad trombótica, caracterizado porque comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (I).

Reivindicaciones 17 a 21 (folios: 506 a 512): Un compuesto caracterizado porque responde a la fórmula (II) como un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros individuales o una mezcla racémica.

Reivindicación 22 (folios: 512 a 515): Una composición farmacéutica útil para tratar un mamífero que tiene un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, caracterizada porque comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de fórmula (II).

Reivindicaciones 16 y 23 (folios: 503 a 506 y 515 a 518): Un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un inhibidor del receptor de ADP plaquetario (P2Yac) potente, selectivo, reversible y activo en el ambiente oral.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en compuestos de 2-aminocarbonil-quinolina que son antagonistas del receptor de ADP plaquetario P2Yac y son útiles para tratar estados de enfermedad caracterizados por actividad trombótica.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4709; A61P 9/10, 7/02.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con lo revelado en la descripción, el título de la solicitud se debe referir solo a los compuestos químicos y no a la actividad farmacológica o terapéutica que puedan tener.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, se puede observar que los compuestos y composiciones no son concisas puesto que se trata de un número elevado de compuestos que se están reclamando. Por ejemplo R3 es arilo o ariloxilo, no se dice cuántos carbonos tienen ni los sitios de unión de al núcleo principal ni en donde se encuentran los sustituyentes. R1 puede ser desde un hidrógeno hasta un grupo tipo heterociclilcarbonilo.

Hay términos que son demasiado generales como por ejemplo: "alquilo" (no dice el número de carbonos), "aralquilo" (no dice el número de carbonos), "heterociclilcarbonilo" (no dice cuál heterociclo, heteroátomos, puntos de unión, sitios donde se encuentran los heteroátomos, posición donde se encuentra el carbonilo, etc.), "alcoxicarbonilaminocarbonilo" (no está el número de carbonos, punto de unión al núcleo principal, etc.), "carboxialquiltioalquilo" (no dice el número de carbonos de los alquilos), "haloalquilo" (no está el número de carbonos), entre otros.

Las reivindicaciones de composición deben referirse a los componentes de la misma, es decir, principio activo y excipientes, y no a su uso terapéutico, para evitar confusiones.

5. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 16 y 23 (folios: 503 a 506 y 515 a 518), que se refiere(n) a un método para tratar un estado de enfermedad caracterizado por actividad trombótica, no es (son) patentable(s) porque son un método de tratamiento.

6. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto de la presente solicitud.

7. 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 11-12-2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

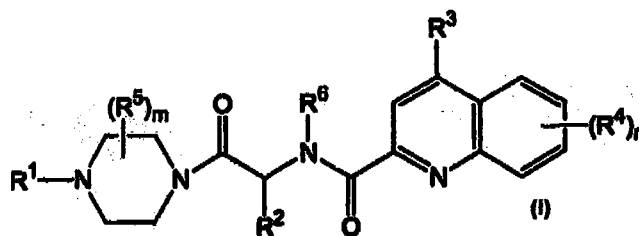
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 94/18185	Piperazides of substituted phenylalanine derivates as thrombin inhibitors	18 de agosto de 1994
D2	WO 97/28129	Aminoheterocyclic derivatives as antithrombotic or anticoagulant agents	7 de agosto de 1997
D3	US 5346907	Amino acid analog CCK antagonists	13 de septiembre de 1994

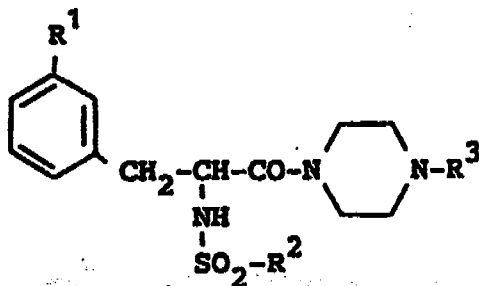
8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

8.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

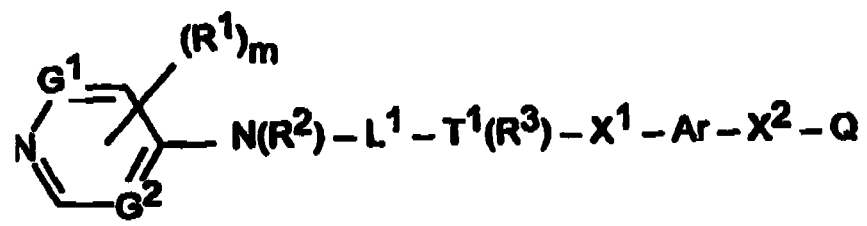
La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Un compuesto derivado de 2-aminocarbonil-quinolina de fórmula I:



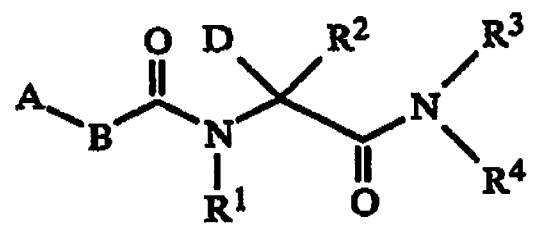
La anterioridad WO 94/18185 (folios: 710 a 712) se relaciona con piperazidas de fenilalanina sustituida como inhibidores de trombina y tienen la fórmula:



El documento WO 97/28129 (folios: 713 a 717) menciona derivados de aminoheterociclo como agentes antitrombóticos y anticoagulantes y tienen la fórmula:



La anterioridad US 5346907 (folios: 718 a 720) se relaciona con análogos de aminoácido antagonistas de CCK y que tienen la fórmula:



Al hacer los reemplazos respectivos de los sustituyentes en los compuestos de estas anterioridades, se encuentran compuestos que son muy semejantes a los compuestos de la presente solicitud y tienen la misma actividad farmacológica; estos documentos le sugieren a una persona medianamente versada en la materia las sustituciones de los compuestos que se están reclamando.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de un inhibidor del receptor de ADP plaquetario (P2Yac) potente, selectivo, reversible y activo en el ambiente oral, se había resuelto previamente mediante compuestos de aminocarbonil-quinolina ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de los compuestos 2-aminocarbonil-quinolina reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 22 de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1, D2 y D3 divulgaban previamente compuestos de aminocarbonil-quinolina (folios: 710 a 717), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud 2-aminocarbonil-quinolina; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio utilizar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

726

726

9. Conclusión:

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

Nº	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 94/18185	1 a 15 y 17 a 22	Nivel Inventivo
D2	WO 97/28129	1 a 15 y 17 a 22	Nivel Inventivo
D3	US 5346907	1 a 15 y 17 a 22	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular 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 12 9 MAYO 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1631	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--