Baker & Mckenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10-62Pjso6
Bogota, Colombia
NIT: 900.034.906-9
Tel: +571 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernetcom

Seæora

Alix Carmenza CØspedes de Verge]
Jefe de DivisiOn de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C L. NDuS kIA Y CCMERCIO

E. S II:IlIili1 i
No, i:J.-007716 -00003-0000
2020 NULCRLACK)Nl e
78 -ASENACIGNALI
oIios 2

Referencia: Expediente No. 06.007.716

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados piridilo y su uso
corno agentes terapØuticos."

Sot ic itante: Xenon Pharmaceuticals Inc

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGUN EL ART1CULO 44 DE LA DECISION

486. GACETA No. 577

ALVARO COlu.EA ORDOEz, mayor de edad y vecino de Bogota D.C., identifkado segón aparece at pie de mi firma, en mi condicion de apoderado de La sociedad arriba rnencionada, solicito que se examine la invención de la referencia segiin los requisitos de patentabilidad previstos en la Decision 486 de la ComisiOn de La Comunidad Andina de Naciones. Adj unto recibo de caja por valor de $404.000 para cubrir La tasa correspondiente segUn la Resoltición 36155 del 28 de diciembre de 2006.

Atentamente,

OAOO

.No.79.143.366 de UsaquØn
T.P.20.28 I

Anexo: Recibo de caja por valor de $404.000
BOGI.MS/BOGGMS-97720-V I-.DOC

00000077

SUPERIN LNDLNCIA DE INL)US I t-IA Y COMERCK)

1IIIIII1III1lIIIIIiIiIiIlIii1llhiIIIIIIIIIII
No. 06-007716- -00003-0000
-echa. 2007-12-11 163824 Dep. 2020 NUECRLACON ia 11 PAILNILIYII Lve 378 FASEN/ACIONALI
Act 536 PL ICON Faos 2

c -s5 L3’P -. LIAc 7, i-:5 -..: .2j771III:

Fl: Ill rInrrrl}-r-L

010

Industria y Cornercio
S U P E R I NIEN DE N C I A

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACION EXPEDIENTE No, 06-07716

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 577 DE

40

FECHA 29 DE JUN10 DE 2007 EL TERMINO HABIL SEFJALADO POR LA LEY

EXP IRA EL 27 DE SEPTIEMBRE DE 2007

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicaciOn en la gaceta de Propiedad Industrial, deberÆ solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el ArtIculo 44 de la Decision 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI NO X

"’IM-1 2 4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

I

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau 11111 iiiiii 111110011111111111111111101 111111111111111111111 III liii Iii

(43) international Publication Date (10) international Publication Number
5 June 2003 (05.06.2003) PCT WO 03/045921 Al

(51) International Patent Classification’: C07D 213/89,
277/40, 401/06, 209/44, 295/02, 403/04, A61K 31/395,
A6IP 3/06

(21) International Application Number: PCTIJP02JI 1034

(22) International Filing Date: 24 October 2002 (24.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language:

(30) Priority Data:
PR 9164
PS 0443
91106855
PCT1JP02103529

1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 (JP). MIKAMI, Masafumi [JP/JP]; do DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 (JP). HINOIJE, Kazumasa [JP/JP]; c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi,
Osaka 550-0002 (JP). OHTSUBO, Makoto [JP/JP]; do
DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chonie, Nishi-ku,
Osaka-shi, Osaka 550-0002 (JP). FUKUMOTO, Daisuke
[JP/JP]; c/o DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 (JP).

English (74) Agent: TAKASI-UMA, Hajime; Fujimura Yamato Seimei Bldg., 2-14, Fushimimachi 4-ehome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0044 (JP).

28 November 2001 (28.11,2001) AU
11 February 2002 (11.02.2002) AU
4 April 2002 (04.04.2002) TW
9 April 2002 (09.04.2002) JP

(71) Applicants (for all designated States except US): FU-JISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD, [JP/JP]; 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP). DAISO CO., LTD. [JP/JP]; 10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka 550-0002 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): TAKASUGI,
Hisashi [JP/JP]; c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP). INOCE, Yoshikazu [JP/JP]; c/o Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP). TERASAWA, Takeshi [JP/JP]; do Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP). NAGAVOSHI, Akira JP/JP]; do Fuji-sawa Pharmaceutical Co., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8514 (JP). FURUKAWA, Yoshiro JP/JP]; do DAISO CO., LTD., 10-8, Edobori

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BO, BR, BY, lIZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, Fl, GB, GD, GE, OH, GM, HR, IflJ, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SO, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TI’, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, I(E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UO, ZM, zW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, BE,
ES, Fl, F1, GB, GR, [E, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF CG, Ci, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes andAbbreviations" appearing at the begin-
fling ofeach regular issue ofthe PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AS APOLIPOPROTE1N B INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to a compound of the formula (I)

1 wherein R1 is optionally substituted aryl; R2 is optionally substituted aryl, op- R tionally substituted heteroaryl, optionally substituted lower cycloalkyl, optionally

substituted aryloxy, optionally substituted arylsulfonyl, vinyl, carbarnoyl, pro- "’k Njo

I
I tected carboxy or protected amino; ring A is bivalent residue derived from op-
I) tionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; X is bivalent residue
derived from the group consisting of cycloalkene, naphthalene, unsaturated 5 or 6-membered heteromonocyclic group, each of which is optionally substituted, and substituted benzene; Y is -(A1)mi-(A2)m2-; and Z is direct bond or piperazine, or a salt thereof. The compound of the present invention and a salt thereof inhibit apolipoprotein B (Apo B) secretion and are useful as a medicament for prophylactic and treatment of diseases or conditions resulting from elevated circulating levels of Apo B.

WO 03/045921 PCT/JP02/1 1034

CLAIMS

1. A compound of the formula (I)

R1 , ’\ZN R2

LJLkt) (I)
5 wherein

R1 is aryl. optionally substituted by substituent(s);
R21s aryl, heteroaryl, lower cycloalkyl, aryloxy,
arylsulfonyl, vinyl, carbamoyl, protected carboxy or
protected amino, each of said aryl, heteroaryl, lower
10 cycloalkyl, aryloxy and arylsulfonyl is optionally
substituted by substituent(s);

- 0-.
is bivalent residue derived from aryl or heteroaryl,
each of which is optionally substituted by mitre, oxo or
15 optionally protected amino;
X is bivalent’ residue derived from the group consisting of cycloalkene, naphthalene, unsaturated 5 or 6-membered heteromonocyclic group, each of which is optionally substituted by substituent(s), and benzene which is
20 substituted by substituent(s);
Y is (A1) ml- (A2)m2
wherein A is -NH-, -N(R3) -, -CO-, -NH-CO-, -CO-NH-,
- CO-CH=CH-, -0-, -CH-O-, -CH2-NH-CO-, -CH2-CO-NH or
- CH(OH)-, wherein R3 is amino protective group,
25 A2 is lower alkylene optionally substituted by aryl, and
ml and m2 are independently 0 or 1; and
Z is direct bond or bivalent residue derived from piperazine
or piperazine substituted by lower alkyl;
provided that when Z is direct bond, then R2 is aryl,
30 heteroaryl, lower cycloalkyl, aryloxy, arylsulfonyl or
protected amino, each of said aryl, heteroaryl, lower
cycloalkyl, aryloxy and arylsulfonyl is optionally
substituted by substituent(s),

270

WO 03/045921

j,

FCT/JP02/11034 (XL 4’

wherein R2 and Y are each as defined above, and X2 is leaving group in the presence of a base to give a compound of the formula (I)-21
,,,YR

NJ (I)-21 ILA

whrein R’, R2, X, Y and ring A are each as defined above, or a salt thereof.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound of
10 claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in
admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

23. Use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically
acceptable salt thereof for preparing a medicament as an
15 apolipoprotein B (Apo B) secretion inhibitor.

24. Use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically
acceptable salt thereof for preparing a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease or condition resulting
20 from elevated circulating levels of Apo B.

25. Use of a compound of claim 1 or a pharmaceutically
acceptable salt thereof for preparing a medicament for the prophylaxis or treatment of hyperlipemia, hyperlipidemia,
25 hyperlipoproteiiemia, hypoalphalipoproteinemia,
hypercholesterolernia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, pancreatitis, non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDN),

30

obesity, coronary heart diseases, myocardial infarction,
stroke, restenosis or Syndrome X.

26. A method for inhibiting or decreasing Apo B secretion in
a mammal, which comprises administering an Apo B secretion inhibiting or decreasing amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal.

290

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
Bureau 11111 illiii iiiili 111110111111111111111111111111111111 1111111 1101 IN

(43) International Publication Date (10) International Publication Number
7 February 2002 (07,02,2002) PCT WO 02/10154 A2

(51) International Patent Classification’: C07D 401/14, (81)
401/12, 213/81, 237/24, A6 1K 31/4402, 31/444, 31/497,
31/501, 31/506, A61P 7/02

(21) International Application Number: PCT/US01/16528

(22) International Filing Date: 18 July 2001 (18.072001)

(25) Filing Language: English (84)

(26) Publication Language:

(30) Priority Data:
60/221,092

English

27 July 2000 (27,07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, DC 1104, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants for US only): HERRON, David, Kent [US/US 1; 5945 Andover Road, Indianapolis, IN 46220 (US). JOSEPH, Sajan [US/US]; 625 Canal ’View Drive, Apartment 1, Indianapolis, IN 46202 (US). MAR-QUART, Angela, Lynn [US/US]; 770 Granada Drive, Greenwood, IN 46143 (US). MASTERS, John, Joseph [US/US]; 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038 (US). MENDEL, David [US/US]; 11348 Woods Bay Lane, Indianapolis, IN 46236 (US). SMITH, Gerald, Floyd [US/US]; 1848 Lanarkshire Drive, Greenwood, IN 46143 (US). WAID, Philip, Parker [US/US]; 2040 Wind-sor Parkway, Apartment C, Indianapolis, IN 46227 (US). WILEY, Michael, Robert [US/US]; 7725 Langwood
Drive, Indianapolis, IN 46268 (US). YEE, Ying, Kwong [US/US]; 5127 Briarstone Trace, Cannel, IN 46033 (US).

(74) Agents: JACKSON, Thomas, K ci al.; Eli Lilly and Com-pany, Lilly Corporate Center, DC 1104, Indianapolis, IN
46285 (US).

f4 (54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLIC AMIDES

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

Designated States (regional): ARI’PO patent (GI-1, GM, KE, US, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (Al’, BE, CH, CY, DE, DK, ES, HI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, Nt, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Declarations under Rule 4.17:
as to applicant’s entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(u)) for the following designations AE, AG, AL,.4M, AT AU AZ BA, BB, 130, BR, BY BZ CA,
CH, UN, CO, CR, CU CZ, DE, OK, DM, DZ, EC, ES. ES,
Fl, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP KR, KZ, LC, LE, LR, LS, LT LU LV MA, MD, MG, MK, MN, MW MX MZ NO, NZ PL, P1’ RO, RU SD, SE, 50, SI, 5K, SL, TJ, TM, TR, 17; TZ LA, UG, UZ t’N, VU ZA, ZW, ARIPOpatent (GH, GM, KE, IS, Mff’ MZ, SD, Sb,
SZ TZ UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ BY, KG, KZ MD, RU TJ, TM), European patent (AT BE, CH, CY, DE, OK, ES, F!, FR, GB, GR, IF, IF LU MC, NL, PT SE, FR), O.4P1patent (BF BJ, CF CO, CI, CM, GA, GN, GQ, GW ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- - as to the applicant’s entitlement to claim the priority ofthe
earlier application (Rule 4,1 70ii9) for all designations

Published:

without international search report and to be republished
upon receipt ofthat report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes andAbbreviations "appearing at the begin-
fling ofeach regular issue ofthe PUT Gazette.

(57) Abstract: This application relates to a compound of formula (1) (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) as defined herein, pharmaceutical compositions thereof, and its use as an inhibitor of factor Xa, as well as a process for its preparation and intermediates therefor.

$4

WO 02/10154 PCT/US01/16528

- 146-

What is claimed is:

1. A compound of formula I,

XIX, R /L\

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
L is carbonyl or methylene and Q (showing L at its
point of attachment) is a residue of formula QA,

10
0
A?*ANR
k QA

AA3 NH-(L)

in which

A3, A4, A5 and A6, together with the two carbons to
. 15 which they are attached, complete a substituted benzene in
which A3 is CR3, A4 is CR4, A5 is CR5, and A6 is CR6;
wherein

R3 is hydrogen, fluoro, chioro, methyl, methoxy,
hydroxy or carboxy;
20 one of R4 and R5 is hydrogen, (1-4C)alkyl, halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxymethyl, (1-3C)acyl, RIO-, R02C-, R02C-CH2-, R02C-CH2-0-,
methylthio or RNH-;
the other of R4 and R5 is hydrogen, halo or methyl; and
25 R6 is hydrogen, fluoro, chioro, methyl or methoxy;
in which Rf is hydrogen, (1-4C)alkyl or benzyl; Rg is
hydrogen, (1-3C)acyl, trifluoroacetyl, methoxyacetyl, or
R’SOh (wherein h is 1 or 2); and Rh is (1-4C)alkyl1

WO O2/1O14

- 147-

PCTIUSO 1/16528

trifluoromethyl, phenyl, amino, methylamino or
di.methyiamino; or
A3, A4, A5 and A6, together with the two carbons to
which they are attached, complete a substituted
5 heteroaromatic ring in which one of A3, A4, A5 and A6 is N,
and each of the others is CR3, CR4, CR5 or CR6,
respectively; wherein
each of R3, R4, R5 and R6 is independently hydrogen or
methyl, or one of R3, R4, R5 and R6 attached to a carbon
10 which is not bonded to an N-atom is chioro and the others
are hydrogen;
R- is 2-pyridinyl (which may bear a methyl, methoxy,
methylthio, fluoro or chioro substituent at the 5 -position),
or R- is 3-pyridinyl (which may bear a methyl, fluoro or
15 chloro substituent at the 6 -position), or R1 is phenyl
(which may bear one, two or three substituents at the 3-, 4 -
or 5-position(s) independently selected from halo, cyano, carbamoyl, methyl, rnethoxy, difluoromethoxy, hydroxyinethyl,
formyl, vinyl, amino, hydroxy and 3,4-methylenedioxy; and in
20 addition the phenyl may bear a 2-chioro or 2-fluoro
substituent), or R1 is 6-indolyl (which may bear a chioro or methyl substituent at the 3 -position); or
L is carbonyl and Q (showing L at its point of
attachment) is a residue of formula QB,

25

QIL rIN
\/

N(L)

wherein:

Q- is phenyl, benzo(b)thiophen-2-yl or naphthalen-2-yl
30 any of which may bear one or more halo, trifluoromethyl,
met]aoxy or methyl substituents;

WO 02/10154

- 148-

PCT!USO 1/16528

L1 is a direct bond, methylene, ethylene or ethen-1,2--
diyl;
one or two of X-, X2, X3 and X4 is N; and each of the
others of Xi-, X2, X3 and X4 is CH; and
5 R is hydrogen, (1-3C)alkyl, (1-3C)acyl, acetyloxy-
acetyl, aminoacetyl, hydroxyacetyl, { (1--4C)alkoxy}carbonyl,
{(1-4C)alkoxy}carbonylmethyl, RaRlN_CO_ or RiSOj--, wherein
each of Ra and Rb is independently hydrogen or (1-3C)alkyl,
or RaRbN_ is 1-azetidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl,
10 4morpholinyl or 4-thiomorpholinyl; j is 1 or 2; and Ri is
(1-4C)alkyl, trifluoromethyl, amino, methylamino or
dimethylamino.

2. The compound, or salt thereof, of Claim 1 wherein
15 halo is fluoro, chioro or bromo; (1-3C)alkyl is methyl,
ethyl, propyl or isopropyl; (1-4C)alkyl is methyl, ethyl,
propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or t-butyl; (1-4C)alkoxy
is methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy
or t-butoxy; and (1-3C)acyl is forniyl, acetyl or propionyl.
20

3. The compound, or salt thereof, of Claim 1 or 2
wherein

when Q is QA,
R3 is hydrogen;
25 one of R4 and R5 is hydrogen, (1-4C)alkyl, halo,
trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxyrnethyl, (1-3C)acyl, RO--, R02C-, R02C-CH2-, R02C-CH2-0-,
methylthio or RgNH- in which Rg is hydrogen, (1-3C)acyl, or
RhS02_; and Rh is (1-4C)alkyl, trifluoromethyl, amino,
30 methylamino or dimethylamino;
the other of R4 and R5 is hydrogen, halo or methyl; and
R6 is hydrogen;

or

WO 02/10154 PCT/USO 1/16528

- 149-

A6 is N, and each of the others is CR3, CR4and CR5,
respectively, in which R3 and R4 is each hydrogen and R5 is
hydrogen or methyl; and

when Q is QB, Q1L1 is trans-styryl (which may bear one
5 or more halo, methoxy or methyl substituents on the aromatic
ring), benzoEbjthiophen-2--yl (which may bear one or more
halo, methoxy or methyl substituents at the 5- and/or
6 -position) or naphthalen-2-yl (which may bear one or more
halo, methoxy or methyl substituents at the 6- and/or
10 7 -position); and
R is hydrogen, (1-3C)alkyl, (1-3C)acyl, acetyloxy-
acetyl, hydroxyacetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, {(l-4C)alkoxycarbonylmethyl, RaRbN_CO_ or RJS02-, wherein
each of Ra and Rb is independently hydrogen or (1-3C)alkyl,
15 or RaRbN_ is 1-azetidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl,
4-morpholinyl or 4-thiomorpholinyl; and RJ is (1-4C)alkyl, trifluoromethyl, amino, methylamino or dimethylarnino.

4. The compound, or salt thereof, of Claim 1, 2 or 3
20 wherein

when Q is QA,
Z.3 is CR3, A4 is CR4, A5 is CR5, and A6 is CR6; wherein
each of R3, R4 and R6 is hydrogen and R5 is fluoro, chioro,
methyl, acetyl, methoxycarbonyl or carboxy; or each of R3,
25 R5 and R6 is hydrogen and R4 is methoxycarbonyl or carboxy;
or each of R3 and R6 is hydrogen and each of R4 and R5 is
fluoro; or
A6 is N, and each of A3, A4 and A5 is CH; and
R1 is 2-pyridinyl which bears a fluoro, chioro or
30 methyl substituent at the 5 -position; and

when Q is QB,
Q1 is 6-chloronaphthalen-2-yl and L1 is a direct bond;
each of X- and X2 is N; and each of x3 and x4 is CH; or
each of X1 and X3 is N; and each of X2 and X4 is CH; or

WO 02/10154

- 150-

PCTIUSQ1I16528

(1

each of X1 and X4 is N; and each of X3 and X4 is CH; or
X- is N and each of X2, X3 and x4 is CH; or
X2 is N and each of Xi-, X3 and X4 is CH; and
R is hydrogen, methyl, ethyl, acetyl, acetoxyacetyl,
5 hydroxyacetyl, t-butoxycarbonylmethyl, methylsulfonyl or
dimethylaminosulfonyl -

S. The compound, or salt thereof, of any one of

Claims 1-4 wherein Q is QA.

 10

6. The compound, or salt thereof, of Claim 1 wherein

Q is QA;
L is carbonyl;
A3 is CR3, A4 is CR4, A5 is CR5, and A6 is CR6; wherein
15 each of g3, R4 and R6 is hydrogen and R5 is fluoro, chioro,
methyl, acetyl, methoxycarbonyl or carboxy; or each of R3,
R5 and R5 is hydrogen and R4 is rnethoxycarbonyl or carboxy;
R1 is 2-pyridinyl which bears a fluoro, chioro or
methyl substituent at the 5 -position; and
20 each of X1 and X3 is N; and each of X2 and X4 is CH; or
each of X- and x4 is N; and each of X3 and X4 is CH; or
X1 is N and each of X2, X3 and X4 is CH; or
X2 is N and each of X1, X3 and X4 is CH; and
R is hydrogen, methyl, ethyl, acetyl, acetoxyacetyl,
25 hydroxyacetyl, methylsulfonyl or dimethylaminosulfonyl.

7. The compound of Claim 1 which is selected from
a. 5-fluoro-2--[5-(hexahydro-1,4--diazepin-1-yl)pyrazin-
2-ylcarbony1amino]-N- (5-chloropyridin--2-yl)benzamide;
30 b. 5-fluoro-2-[6-(hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)pyridazin-
3-ylcarbonylamino] -N- (5-chloropyridin-2--yl)benzamide;
C. 5-f luoro-2- t5- (hexahydro-1, 4-diazepin-1--yl)pyrimidin--
2-ylcarbonylamino] -N- (5-chloropyridin-2-yl)benzamide;

W002/10154 PCT/US01116528 / i! ’V

- 151-

d. 5-fluoro--2-[5--(hexahydro-1,4--diazepin-1-yl)pyridin-2-
ylcarbonylaxnino] -N-- (5-chloropyridin-2--yl)benzarnide; and
e. 2-[6-(hexahydro-1, 4-diazepin-1--yl)pyridin-3-ylcarboriyl-
amino] -4-methoxycarbonyl-N- (5-chloropyridin-2-yl)benzamide,
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound, or salt thereof, of Claim 4 wherein

Q is QB

10 9. The compound, or salt thereof, of Claim 8 wherein
each of X1 and X2 is N and each of X3 and X4 is CH, and R is hydrogen or methyl.

10. The pharmaceutically acceptable salt of any of
15 Claims 1-9 which is the acid addition.salt of a basic
compound of formula I with an inorganic or organic acid
which affords a physiologically acceptable anion or’ which is
the salt formed by an acidic compound of formula I with a
base which affords a physiologically acceptable cation.
20

11. A pharmaceutical formulation comprising in
association with a pharmaceutically acceptable -carrier,
diluent or excipient, a compound of formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) as provided in any
25 of Claims 1-10.

12. A process for preparing a compound of formula I,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as provided
in any of Claims 1-10, wherein a functional group of a
30 starting material which is not involved in the indicated
process may be in a form in which the functional group is protected using a protecting group, which comprises:
(A) substituting the group ya of a compound of
formula II,

S

V. J54
PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION 49

International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7: I I (11) International Publication Number: WO 00144755
C07D 487/08, A61K 31/395, A61P 25/00, Al
C07D 471/08, 519/00 II (C07D 487/08, (43) International Publication Date: 3 August 2000 (03.08,00)
209:00, 209:00) (C07D 487/08, 241:00,
209:00) (C07D 471/08, 221:00, 209:00)
(C07D 487/08, 243:00, 209:00)

(21) International Application Number: PCT/Us00/01620 (74) Agents: MILLER, Robert, A. et al.; Abbott Laboratories,

CHAD 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park,

(22) International Filing Date: 25 January 2000 (25.0 1.00) IL 60066050 (US).

(30) Priority Data:
09/239,838 29 January 1999 (29.01.99) US

(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US); CHAD
0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6050 (US).

(72) Inventors: BUNNELLE, William, H.; 1826 Victoria Way, Mundelein, IL 60060 (US). CRISTINA, Daniela, Barlocco;
Via C Frua, 20, 1-20146 Milano (IT). DAANEN, Jerome,
F.; 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405 (US), DART, Michael, J.; 1026 Princeton Avenue, Highland Park, IL
60035 (US). MEYER, Michael, D.; 25151 Amanda Court,
Lake Villa, IL 60046 (US). RYTHER, Keith, B.; 862 Water-view Drive, Round Lake Park, IL 60073 (US). SCRRIMPF, Michael, R.; 327 Cambridge Drive, Grayslake, IL 60030 (US) SIPPY, Kevin, B.; 633 Wood Creek Dr., Antioch, IL 60613 (US), TOUPENCE, Richard, B.; 4239 N. Hermitage Avenue, Chicago, IL 60613 (US),

(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BC, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, BE,
ES, Fl, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, 3?,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TI’, TZ, UA, UG,
LIZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, GM, KE, LS,
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, El, FR, GB, OR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA, ON, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

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: DIAZABICYCLIC DERIVATIVES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

Cl) (a) RG (b) NR6 (c) R2N\Y

?N..9, ’:1 C

x

R4 N R5 R4 N R,

(d) /_r:I:Rs (e)Re N R$

- :: (t) - (g) R4 N R5 N R,R.XN)-aR, S

R 5,,

(k) --cxx:; (I)

N N (Fl)

Re 0 Re Re Re

(57) Abstract

Compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein: V is selected from the group consisting of a covalent bond and CH; W is selected from the group consisting of a covalent bond, CH2 and CH2CH2; X is selected from the group consisting of a covalent bond and C112; Y is selected from the group consisting of a covalent bond, CH2, and CH2CH2; Z is selected from the group consisting of CH2, CH2CH2, and CH2CH2CH2; Li is selected from the group consisting of a covalent bond and (CH2,); n is 1-5; R1 is selected from the group consisting of (a), (b), (c), (d), (e), (t), (g), (h), (1), (j), (k), and (1); R2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxycarbonyl, alkyl, aminoalkyl, aminocarbonylalkyl, benzyloxycarbonyl, cyanoalkyl, dihydro-3-pyridinylcarbonyl, hyciroxy, hydroxyalkyl, phenoxycarbonyl, and -NH2; are useful for controlling synaptic transmission in mammal.

5

10

15

WO 00/44755

WE CLAIM:

1. A compound offormula I

98

V\w

\NR1
Rf

I,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

PCT1USOO/01620

V is selected from the group consisting of a covalent bond and CH;
W is selected from the group consisting of a covalent bond, CH2, and CH2CH2; X is selected from the group consisting of a covalent bond and CH2;
Y is selected from the group consisting of a covalent bond, CH, and CH,CH,;
Z is selected from the group consisting of CH2, CH2CH2, and C}-L2CH2CJ-12;
L1 is selected from the group consisting of a covalent bond and (C}-i2);
nis 1-5;
R1 is selected from the group consisting of

Re N Re

?N, R5, R;R:,?nc R4JNXR5,

N

N*k R4 N R5, N R5,

- - &N N

R6 and R6.

R, is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxycarbonyl, alkyl.
aminoalkyl, aminocarbonylalkyl, benzyloxyearbonyl, cyanoalkyl, dihydro-3-pyridinylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, phenoxycarbonyl, and -NH2;
R4 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and halogen;
20 R.5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkoxy, alkyl, halogen, nitro, and -NH2;

WO 00/44755 PCTIUSOO/01620

99

R6 is selected from the group consisting of hydrogen, alkenyl, alkoxy,
alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylthio, alkynyl, amino, aminoalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, aminosulfonyl, carboxy, carboxyalkyl, cyano, cyanoalkyl, formyl,
5 formylalkyl, haloalkoxy, haloalkyl, halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, mercapto,
mercaptoalkyl, nitro, 5 -tetrazolyl, -NR7S02R8,
-C(NR1)NR7R8, -CH2C(NR7)NR7R8, -C(NOR7)R, -C(NCN)R7, -C(NNR7R8)R8, -
S(0)20R7, and -S(0)2R7; and
R7 and R are independently selected from the group consisting of hydrogen and
10 alkyl;
with the proviso that the following compounds are excluded,
3 -(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane; 3-(6-chloro-2-pyrazinyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane; 8-(6-chloro-3-pyridazinyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane; and
15 8-(6-chloro-2-pyrazinyl)-3,8-diazabicyclo[3.2. I]octane; and
with the further proviso that when V and X are each a covalent bond; W, Y, and
Z are each CH2; and L1 is a covalent bond; then R1 is other than
N
’:?

R6

R4 N R5

20 2. A compound according to claim I of formula II

25

II,

or a pharmaceutically acceptable salt thereofwherein:
Z is selected from the group consisting ofCH, and CH2CI-12.

3. A compound according to claim 2 selected from the group consisting of:

WO 00/44755

117

XII,
or a pharmaceutically acceptable salt wherein:
Z is selected from the group consisting of CH, and CH2CH2.

PCT/tJSOO/01620

42. A compound according to claim 41 wherein:
Z is CH,;
L is a covalent bond; and
R, is
6 - R

10 R4 N

43. A compound according to claim 42 selected from the group consisting of:
3-(3-pyridinyl)-3,7-diazabicyc!o[3.3.1]nonane; 3-(6-chloro-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonane;
15 3-(6-chloro-5-methyl-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
3 -(5,6-dichloro-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
3 -(6-chloro-5-ethynyl-3 -pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; 3-(6-chloro-5-cyano-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
3-(5 -methoxy-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonane;
20 3-(6-fluoro-5-methyl-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;
3-(6-fluoro-3-pyridinyl)-3, 7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; 3-(5-ethynyl-6-fluoro-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; 3-(5-cyano-6-fluoro-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; and 3-(5-bromo-6-chloro-3-pyridinyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1 }nonane.
25

44. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a
compound of formula I in combination with a pharmaceutically acceptable carrier,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

27’

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogota, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDONEZ

ASUNTO RadicaciOn 06-007716
TrÆmite 002
Evento 001

Actuación jzg30
Oficio 59 7
Folios 24

Patente de Invención 57 S Via Nacional LIII]

Via POT (fase nacional) FX7

No. Sol. lriternacional
Fecha de Presentación Internal.

Patente de Modelo de Utilidad

Cap.I EKI Cap, II

PCT/U82004/024542
Julio 29 de 2004

0

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 88 a 139 como se radicO inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 140 a 159 como se radicó irlicialmente

1.3. Prioridad: US 60/491,140 del 29 de Julio de 2003
US 60/491,080 del 30 de Julio de 2003
US 60/491,116 del 30 de Julio de 2003
US 60/491,322 del 30 de Julio de 2003

2. Objeto de la invenciOn

Titulo: "DERIVADOS PIRIDILO Y SU USO COMO AGENTES
TERAPEUTICOS"

El objeto de la presente solicitud de patente de invenciOn consiste en:

Reivindicaciones 1 a 9, 12, 24, 33, 42, 51, 55 y 70: MØtodo de tratamiento

Reivindicaciones 10 a 11: Un compuesto de fOrmula (ha)

262

Reivindicación 13: Una composiciôn farmacØutica del compuesto de formula (ha)

Reivindicaciones 14 a 23: Un compuesto de formula (lib)

Reivindicación 25: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula (hib)

Reivindicaciones 26 a 32: Un compuesto de fOrmula (Ill)

Reivindicación 34: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula (iii)
Reivindicaciones 35 a 41: Un compuesto de formula (IV)

ReivindicaciOn 43: Una composiciOn farmacOutica del compuesto de formula (IV)

Reivindicaciones 44 a 50: Un compuesto de fOrmula (V)

ReivindicaciOn 52: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula (V)

Reivindicaciones 53 a 54: Un compuesto de formula (Via)

ReivindicaciOn 56: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de formula (Via)

Reivindicaciones 57 a 69: Un compuesto de fOrmula (Vib)

ReivindicaciOn 71: Una composición farmacØutica del compuesto de fOrmula
(Vib)

El problema planteado en ha presente solicitud es proveer inhibidores de ha
estearoilCoA desaturasa (SCD), Utiles en el tratamiento y/o prevención de
40 dislipidemia, trastornos del metabolismo, enfermedades card iovasculares, la diabetes, la obesidad, los sindromes metabOlicos y similares.

Para resolver este problema tØcnico, la solicitud en estudio proporciona
compuestos de fOrmula (ha), (hlb), (lii), (IV), (V), (Via) y (Vib) y sus
composiciones farmacØuticas.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con ha
IPC: A61 31/00, A61 31/44 yA6lK 31/495

3. De la solicitud de Patente

3.1 Titulo

Se recomienda no mencionar su usc en el titulo, ya que el uso no es patentable;
y ajustarse a que desea proteger a travØs del capitulo reivindicatorio.

I

263

3.2 Reivindicaciones (articuio 30 D 486)

Las Reivindicaciones independientes 10, 14, 26, 35, 44, 53 y 57; no son concisas, porque los radicales tierien muchos significados y sustituciones; solicitando un nümero demasiado grande de compuestos posibles reclamados baja las caracterIsticas esenciales de las fOrmulas: Ha, lib, Ifl, IV, V, Via y Vib.
Las Reivindicaciones independientes 10, 14, 26, 35, 44, 53 y 57; al definir R2 y R3 dicen: "... es una estructura de multiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en.., donde algunos a todos los anillos pueden estar fusionados entre si’; se solicita aclare la misma.

Las Reivindicaciones 10, 14, 26, 35, 44, 53 y 57; las palabras yb expresiones: "prodroga", ""uno o mÆs","opcionalmente"; no son concisas;
par tanto no delimitan de manera inequlvoca la materia a proteger.

Par Ia anteriormente expuesto, es preciso que senale el alcance de su invenciOn y reallce las modificaciones pertinentes para emitir un concepto.

4. ExcepciOn a la patentabilidad (artIculo 20 D486 literal d)

Las Reivindicaciones 1 a 9, 12, 24, 33, 42, 51, 55 y 70, reclaman MØtodo de Tratamiento, y de acuerdo con la legislacion Colombiana, Østos no se consideran para protecciOn par patente.

5, DeterminaciOn del Estado de la TØcnica

La fecha que se ha ten ido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:

Fecha de presentaciOn de la solicitud prioritaria: Julio 29 de 2003

Ten iendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicaciOn anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta büsqueda se realizo Cjnicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

No Documento TItulo Fecha de publicaciOn
HETEROCYCLIC AMIDE

Dl W003/045921 COMPOUNDS AS JunioO5de2003 APOLIPOPROTEIN B
INHIBITORS

02 WO 02/10154 SUBSTITUTED Febrero 07 de 2002 HETEROCYCLIC AMIDES
DIAZABYCICLIC

D3 WO 00/44755 DERIVATIVES AS NICOTINIC Agosto 03 de 2000 ACETYLCHOLINE L. RECEPTOR LIGANDS ____

264

6. AnÆlisisde patentabilidad (artIculo 14 D486)

6.1 Novedad (artIculo16 D486)

Reivindicaciôn 10: Un compuesto de formula (ha)

Reivindicación 13: Una coniposiciOn farniacØutica del compuesto de fOrmula (ha)

ReivindicaciOn 14: Un compuesto de fOrmula (lib):

Reivindicación 25: Una composición farmacØutica del compuesto de fOrmula (Jib)

Reivindicaciones 44 a 50: Un compuesto de fOrmula (V):

Reivindicación 52: Una composición farmacØutica del compuesto de formula (V)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD Dl WO 03/045921
COLOMBIANA No. 06-007716

Un compuesto de fOrmula (ha): Un compuesto de formula (I)

R5R10a R1° R7

R

N, N

x

N4 (ha) y
R 2 : 3

M

Donde: Donde:
R1= HidrOgeno Hidrogeno
A= Heteroarilo

R4R5,R6=Hidr6geno_______________________ R10 R? Z= Piperazina

(x) (y)= 1
P7, Rla, R8, R8a, R9, R9a, Rio, RlOa= HidrOgeno
Y= -Co-

R3= Arilo, heteroarilo,.. P2= Arilo, heteroarilo,
R2= Estructura de miiltiples anillos (cada uno opcionalmente X= Naftaleno, opcionalmente sustituido
sustituido) corn 2 a 4 anitlos, que se seleccionan RI Arilo, opcionalmente sustituido
independientemente de arilo, heteroarilo,... Estando unidos
por enlaces simples directos o fusionados entre Si Päg. 270 del Documerito
Una composiciOn farmacØutica del compuesto de formula Una composición farmacØutica del compuesto de
(Ila) fOrmula (I)

Pag. 290 del Documerito

fl

265

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD Dl = WO 03/045921 COLOMBIANA No. 06-007716

Un compuesto de formula (ha): Un compuesto de fOrmula (I)

(ha)

R1 0 R’

Z

(I)

82

Donde: Donde:
R i H idgerio

Hidrogeno
A= Heteroarilo

R4, R5, R6 = HidrOgeno

ioJ1° R7 F7 Z= Piperazina

(x) y (Y)= I
R7, R7a, R8, R8a, R9, R9a, RiO, RiOa= HidrOgeno

47

Y -Co-

R3= Arilo R2= Arilo
R2= Estructura de mUltiples anhllos (cada uno opcionalmente X= Naftaleno, opcionalmente sustituido
sustituido) corn 2 a 4 ariillos, que se seleccionan Ri = Arilo, opcionalmente sustituido
independientemente de arilo,...Estando unidos por enlaces
simples directos o fusioriados entre Si PÆg. 270 del Documento
Una cornposiciOn farmacØutica del compuesto de formula Una composiciOn farmacØutica del compuesto de
(lIb) fÆrmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD Dl = WO 03/045921 ______ COLOMBIANA No. 06-007716
Un compuesto do formula (V): Un compuesto de fOrmula (I)

R4 IR5 010 07

RZWNV_R3 IV)

Donde: Donde:
Wa = -NRi-, donde: R1= HidrOgeno NH
R A= Heteroarilo

?0-

R4, R5, R6 = HidrOgeno R1 Z= Piperazina

(x) y (y)= 1
R7, R7a, R8, RSa, R9, R9a, RiO, RlOa= HidrOgeno
Va= -C(0)- Y= -CO-
R3= Arilo, heteroarilo, R2= Arilo, heteroarilo,
R2= Estructura de mUltiples anillos (cada uno opcionalmente X= Naftaleno, opcionalmente sustituido
sustituido) corn 2 a 4 anlllos, que so seleccionan R1 Arilo, opcionalmente sustituido
in dependieritemente de arilo, heteroarilo, Estando unidos
por enlaces simples directos o fuonadosentresi P. 270 del Documerito
Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula Una composiciOn farmacØutica del compuesto de
(V) formula (I)

____ Pâg. 290 del Documerito

A

266 ’V

Ternendo en cuenta & objeto de la invenciOn, DI ya divulga compuestos reclamados bajo las formulas ha, lib y V de la solicitud, tal como se expone en
los cuadros comparativos. En consecuencia, los compuestos reclamados asi como sus composciones farmacØuticas que los contienen, no son nuevos.

6.2 Nvel inventivo (articuiol8 D486)

ReivindicaciOn 53: Un compuesto de fOrmula (Via)

ReivindicaciOn 56: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula
(Via)

ReivindicaciOn 57: Un compuesto de fOrmula (Vib):

ReivindicaciOn 71: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de fOrmula
(Vib)

CARACTERISTICASESENCIALES Dl WO 03/045921 D2 WO 02/10154
DE LA SOLICITUD COLOMBIANA
No. 06-007716

Un compuesto de fOrmula (Via): Un compuesto de fOrmula (I): Un compuesto de fOrmuTa (I):

Z R2 U 0 X4 X1

Rz--N R
R RR

Donde: Donde: Donde:

Siendo: Siendo: Siendo:

R1= Hidrogeno, R2 se define Ri X, Definidos seguidamente L= Carbonilo
sedarnente
_R2=

Ose define seguidarnente
Estructura de multiples ariillos X= Naftaleno, opcionalmente o
(cada uno opcionalmente sustituido) sustituidoii... R1
corn 2 a 4 anilios, que se seleccionan A1 N
H indeperithentemerite de ariio, R1 Arilo, opcionalmente sustituido A
heteroarilo,... Estando unidos por Q= A NH -(L) Siendo:
enlaces simples directos o fusionados A3, A4, A5 A6= CH
entre si Ri Piridinii
A Heteroarilo

0
X1,X2yX3=CH

R4, R5, R6 f-hdrogeno X4=NitrOgenoR1.fR7 Z= Piperazina
"N-

(x)y(y)1

R7, R7a, R8, R8a, R9, R9a, Rio,

o Y -CO- R= Ache de C1-3

R3 Auto, heteroarilo, aiquilo,... R2= Arilo, heteroarilo,

Pªg. 270 del Documento Ps. 146 a 150 del Documento
Una composiciOn farmacØutica del Una composiciOn farmacØutica del Una cornposiciön farmacŁuticadel
compuesto de fOrmula (Via) compuesto de fOrmula (I) compuesto de fOrmula (I)

P.290 del Documento I Pg. 151 del Documento

S

267
CARACTERISTICAS E ALES Dl WO 03/045921 D2 WO 02/10154
DE LA SOUCITUD COLOMBIANA
No, 06-007716

Un compuesto de fOrmula (Vib): Un compuesto de fOrmula (I): Un compuesto de fOrmula (I)

Z

R9 RB R H (I)

Doride: Doride: Doncie:
/L

Siendo: Siendo: Siendo:

R1= HidrOgeno, R2 se define RI X, Definidos seguidamente L= Carbonilo
seguidamente Q se define seguidamente
R2= Estructura de mOltiples anillos X= Naftaleno, opcionalmente 0
(cada uno opcionalmente sustituido) sustituido I
corn 2 a 4 anillos, que se seleccionan A1 N
independieritemente de arilo, R1= Arilo, opcionalmente sustitukIo A4 KH
heteroarilo, Estando unidos por Q= A NH-(L) Siendo:
enlaces simples directos o fusionados A3, A4, A5 A6= CH
entre R1= Piridinil
A= Heteroarilo

X1,X2yX3=CH
P.4, P.5, R6 HidrOgeno X4= NitrOgeno
Z= Piperazina

(x) (y)= 1
R7, R7a, R8, R8a, R9, R9a, Rio,

Y= -CO- R= Acilo de C1-3

P.3= NaftUo, fenilo, opcionalmente R2= Arilo, heteroarilo,
sustituidos Pags. 146 a 150 del Documerito
P.270delDocumento
Una cornposiciOn farmacØutica del Una cornposición farmacØutica del Una composiciOn farrnacØutica del
compuesto de fOrmula (Vib) compuesto de fOrmula (I) compuesto de fOrmula (I)

Pâ290del Documerito Pg. 151 del Documento

Los Comłuestos de formula (Vla)y (Vib):

El estado de Ia tØcnica mÆs cercanoes Dl, ya que divulga nuevos compuestos derivados de las amidas heterocIclicas, las cuales son ütiles como inhibidores
de las apolipoproteinas B, y especficamente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con elevados niveles de lipidos, enfermedades cardiovasculares, Ia diabetes, Ia obesidad, los smndromes metabOlicos y similares.
0>

La solicitud se diferencia de Dl, en quo en el radical \’ Ia union con Ia
Piperazina so realiza a travØs do un grupo carbonilo, mientras quo en Ia

anterioridad, en Ia misma posición esta el radical X

siendo Ia uniOn dada por
el grupo amino.

268

No hay evidencia de una ventaja tØcnica, par la union a la Piperazina dada por el grupo carbonilo, para los compuestos Via y Vib.

El Problema TØcnico Objetivo de esta solicitud, es la necesidad de proveer compuestos derivados de piridina, alternativos.

D2 divulga la union con la Piperazina a travØs de un grupo carbonIo, en amidas heterocIclicas sustituidas, siendo amidas heterociclicas sustituidas con actividad anticoagulante y en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Portal razón para un experto en la materia que conoce los compuestos de Dl y D2, era obvio la union a travØs de un grupo carboxilo par un grupo amino; para lograr compuestos que sean ütiles como irihibidores de las apolipoproteinas B, y especIficamente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con elevados niveles de Upidos, enfermedades card iovascu lares, la diabetes, la obesidad, los sindromes metabOlicos y similares, como los reivindicados. Par tanto los compuestos de fOrmula Via y Vib y sus composiciones farmacØuticas no tienen
Nivel Inventivo.

Nivel Inventivo:

Reivindicaciôn 26: Un compuesto de formula (iii):

Reivindicación 34: Una composiciOn farmacØutica del compuesto de formula
(ill)

CARACTERISTICAS D1WO03/045921 D3=WO 00/44755
DE LA SOLICITUD COLOMBIANA
No. 06-007716

Un compuesto de formula (UI): Un compuesto de fOrmula (I): Un compuesto de fOrmula (I):

R4 R1

RZJJ (H))

Z R2 L R1

R2 -X R6 R (I)
Donde: Donde: Donde:

R1 1

L1= Enlace covalente

Siendo: Siendo: En Ri, se sustituye el R6 con:

R1= Hidrôgeno, Hidrogeno NR7-S02-R8, siendo:
302

R2 Aiquilo CI -12

Co

X= Naftaleno, opcionalmente R7 HidrOgerio
$02 sustituido
R1 Ar,opcionalmente sustituido R8= Aiquilo
A= Heteroarilo Re

R1= R4 R5
R4, R5, R6 HidrOgeno R4 R5 HidrOgeno
Z=Piperazinaw
V-7’"N

V, W, X, Y y Z= CH2 (x)y(y) I
R7, R7a, R8, 138a, R9, R9a, RIO,
Oa=Hoe__ HlrOgeno

269
Va -C(0)- Y -CO- R2= Alcoxicarbonilo

R3 Aiquilo C1-12 R2 AIquHo C1-12

PÆg.270 del Documento Pags. 98 a 99 del Documento
Una composiciôn farmacØutica del Una composición farmacØutica del Una composición farmacØutica del
compuesto de fOrmula (UI) compuesto de fOrmula (I) cornpuesto de fOrmula (I)

0 del DocumentoP6g. 117 del Documento

El Compuesto de Formula (JIQ:

El estado de la tØcnica mÆs cercano esDI, ya que divulga nuevos compuestos derivados de las amidas heterocIclicas, las cuales son ttiles como inhibidores
de las apolipoproteinas B, y especIficamente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con elevados niveles de lipidos, enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la obesidad, los sIndromes metabólicos y similares,

0 R’

R2SN-

11

La solicitud se diferencia de Dl, en que en el radical 0 Al grupo amino esta unido S02 y R2 corresponde a un grupo aiquilo, mientras que en la

RI
0

anterioridad, en la misma posición esta el radical siendo la union dada por el grupo carbonilo y X correspondiendo al Naftaleno y RI a un grupo arilo.

No hay evidencia de una ventaja tOcnica, par la union al grupo amino de un grupo carbonilo, para el campuesto (III).

El Problema TØcnico Objetivo de esta solicitud, es la necesidad de proveer compuestos derivados de piridina, alternativos.

D2 divulga la uniOn a la amina de un grupo S02 y en donde el radical R8 corresponde a un grupo alquilo en posiciOn meta al Nitrôgeno del heterociclo, con respecto a la solicitud siendo estos compuestos usados como mØtodos para controlar de manera selectiva la liberaciOn de neurotransmisores y lo relacionado con afecciones en desordenes del Sistema Nervioso Central.

Por tal razOn para un experto en la materia que conoce los compuestos de Dl y D2, era obvio la union al grupo amino de un grupo carbonilo par un grupo S02; para lograr compuestos que sean ütiles como inhibidores de las apolipoproteinas B, y especificamente en el tratamiento de enfermedades relacionadas con elevados niveles de lipidos, enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la obesidad, los sIndromes metabOlicos y similares, como los reivindicados. Por tanto el compuesto de fOrmula (III) y sus composiciones farmacØuticas no tienen Nivel Inventivo.

40

fe

270
7. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente sohcitud se encuentran afectados
as!:

N Documento N Reivindicac;ones Requsto que afecta afectadas

1011 13 14a23 25a Novedady Nivel Dl WO 03/045921 32, 34, 44 a 50 y 52, 53, Inventivo, 545657a69y71

D2 WO 02/10154 53, 54, 56, 57 a 69 y 71 Nivel Inventivo
D3 WO 00/44755 26 a 32 y 34 Nivel Inventivo

En cumplimiento del artIculo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaciôn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, 0 Si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegarÆ la patente.

NotifIquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artIculo 8 de la resoluciôn reglarnentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiendo que contra Øl no procede recurso alguno en la via gubernativa.

,1

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de Divin de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha MAYO 2009

CONCEPTO TECNICO No, 842 EXAMINADOR TECNICO

Cadigo No. 202080