

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDH
CARREF
BOGOTÁ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-018278- -00003-0000

Fecha: 2007-08-10 09:22:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTSIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 OTONFORMACION Folios: 14

347 3611
211 8650
540 0860
381 9660

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

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 329

Referencia : Expediente No. 06018278
Asunto : Solicitud de patente para DERIVADOS DE
AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDO A3 DE
ADENOSINA
Solicitante : SANOFI-AVENTIS

Yo, Emilio FERRERO en mi condición de apoderado de la sociedad SANOFI-AVENTIS, solicitante de la patente de la referencia, me permito adjuntar al presente memorial copia del formulario radicado ante este Despacho el 8 de marzo de 2006, por el cual se somete a su consideración un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones.

Lo anterior, tomando en consideración que por error mecanográfico involuntario se señaló en dicho formulario el expediente No. 06.010.278, debiendo ser el expediente No. 06.018.278.

En consecuencia, respetuosamente me permito insistir para sea tenido en cuenta este nuevo capítulo reivindicatorio al momento de efectuarse el examen de patentabilidad de la presente solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14775 841 007 9
SCT\SCT\ID-105075\WPC14775
No. M-2007-105075\SCT

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

CAVELIER

ABOGADOS

EDIC
CARRE
BOGOT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-018278-00003-0000

Fecha: 2007-08-10 09:22:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE Ene. 378 FASENACIONALI
Act. 329 OTORFORMACION Folios: 14

347 3611
211 8650
540 0860
381 9660

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

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 329

Referencia : Expediente No. **06018278**
Asunto : Solicitud de patente para DERIVADOS DE
AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDO A3 DE
ADENOSINA
Solicitante : SANOFI-AVENTIS

Yo, Emilio FERRERO en mi condición de apoderado de la sociedad SANOFI-AVENTIS, solicitante de la patente de la referencia, me permito adjuntar al presente memorial copia del formulario radicado ante este Despacho el 8 de marzo de 2006, por el cual se somete a su consideración un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones.

Lo anterior, tomando en consideración que por error mecanográfico involuntario se señaló en dicho formulario el expediente No. 06.010.278, debiendo ser el expediente No. 06.018.278.

En consecuencia, respetuosamente me permito insistir para sea tenido en cuenta este nuevo capítulo reivindicatorio al momento de efectuarse el examen de patentabilidad de la presente solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14775 841 007 9
SCT\SCT\ID-105075\WPC14775
No. M-2007-105075\SCT

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Dirección: 174 avenue de France Paris 75013 Francia Domicilio: Paris 75013 Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.010.278</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones. Las reivindicaciones 9 a 12 han sido modificadas. En consecuencia, solicito que se tenga en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio durante el examen de patentabilidad de la presente solicitud.	
6	Comprobante de pago No. <u>06-13.959</u> Fecha: <u>20 de febrero de 2006</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

196
146

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la formula general (I) donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado;

R³ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alkil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alkil C₁₋₄ recto o ramificado, grupos alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alkil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado-; o

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupo alkil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxy C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alkil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

209
209

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

202012

Bogotá, D.C.: 17 de abril de 2009

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: 5706

REFERENCIA: Radicación N° 06-18278

Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DEL ARTÍCULO 46

Artículo 46. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

- a) copia de la solicitud extranjera;
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;
- c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera;
- d) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese rechazado o denegado la solicitud extranjera; o
- e) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera.

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente.

2. DE LA SOLICITUD EUROPEA

El solicitante presentó una solicitud de patente vía P.C.T. que corresponde a la misma solicitud en fase nacional CO 06-18278. Dicha solicitud P.C.T. corresponde a la publicación WO2005/009969 de 03 de febrero de 2005. Dicha solicitud fue tramitada y se procedió a su examen al respecto de lo cual existen documentos relativos a al informe de búsqueda y resultado del examen.

3. DE LA SOLICITUD DE LA OFICINA

A efectos del examen de patentabilidad y como requerimiento de esta oficina, el solicitante deberá proporcionar, en un plazo que no excederá de 3 meses, los siguientes documentos relativos a la solicitud extranjera correspondiente a la misma invención que se examina y tal documento es el que a continuación se enumera:

[1] J. MED. CHEM., vol. 27, no. 2, 1984, pgs. 232-235", title: Improved Synthesis and Antitumor Evaluation of 5,8-Dideazaisofolic Acid and Closely Related Analogues".

[2] BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Title: "Inhibitors of the Tissue Factor/Factor VIIa-induced coagulation: Synthesis and in vitro evaluation of novel specific 2-aryl substituted 4H-3,1-benzoxazin-4-ones" ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 8, no. 8, 2000, pgs. 2095-2103.

[3] DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299336 & CARBONI: GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 83, 1953, pgs 637-640,

[4] DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299337 & BURDULENE ET AL.: MOKSLU AKAD. DARB. SER. B, vol. 4, 1973, pgs 55-58,

En cumplimiento del artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe proporcionar éstos documentos, en un plazo que no excederá de tres meses, a partir a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado, la oficina nacional competente denegará la patente.

212
1 212

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

202012

Bogotá, D.C., 17 de abril de 2009

Apoderado: Emilio Ferrero

Solicitante: nombre de la empresa o persona natural que hace la solicitud.

ASUNTO

Radicación 06-18278
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios - 5705

Patente de Invención



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/HU2004/000080

Fecha de Presentación Internal.

WO 2005/009969

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:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 52 a 123

Como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones:

Folios 109 a 123

Folios 196 a 206

Como se radicó inicialmente.
modificaciones realizadas
antes del examen de
patentabilidad en la fase
internacional.

Dibujos:

Folios 124 a 127

Como se radicó inicialmente

Prioridad:

Folios: HU P0302440, 31 de julio de 2003

HU P0401467, 21 de julio de 2004

HU P0401468, 21 de julio de 2004

§ Objeto de la invención

Título de la solicitud: Derivados de Aminoquinolina y Su Uso Como Lingando A₃ de Adenosina

Definir el objeto de la invención son los compuestos derivados de N-(6-amino-3-cianoquinolin-2-il)amida que caen bajo el alcance de la fórmula (I).

213
2 13

Reivindicaciones 1–4, 9 a 21: Un compuesto de la fórmula (I);
Reivindicación 13: Compuestos de fórmula II"
Reivindicación 15: Compuestos de fórmula III"
Reivindicación 16: Compuestos de fórmula IV"
Reivindicación 17: Compuestos de fórmula V"
Reivindicación 18: Compuestos de fórmula VI"
Reivindicación 19: Compuestos de fórmula VII"
Reivindicación 20: compuestos de fórmula VIII"
Reivindicación 21: compuestos de fórmula XIII"

Reivindicaciones 5 a 6: Proceso para la preparación de lo compuestos de fórmula (I)
Reivindicaciones 7 a 8: Composiciones que los contienen

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):
C07D215/48, A61K31/4706, A61P43/00

§ De la solicitud de Patente

REIVINDICACIONES (Artículo 30 D. 486 de la C.A.N.)

-Las reivindicaciones 1, 5, 14-21 no contiene las estructuras químicas de las fórmulas Markush a que hace referencia y en las reivindicaciones, debe venir explícitamente establecidas, porque de lo contrario queda como una referencia a la descripción lo cual no se acepta.

-Las reivindicaciones 7 y 8 reclaman exactamente la misma materia son redundantes.

-Las reivindicaciones 9 a 12, se transformaron de uso a compuesto solamente cambiándole el encabezado, de tal manera que queda incongruente el encabezado con el resto del texto de la reivindicación, se encabeza como compuesto y el resto del texto de la reivindicación se refiere a método terapéutico [uso de un medicamento para tratar una afección de la salud].

§ Unidad de invención (Artículo 25 D 486 de la C.A.N.)

La solicitud comprende las siguientes invenciones dentro del capítulo reivindicatorio, ya que cada grupo de invenciones no comprende todas las características técnicas esenciales. [Características técnicas esenciales son aquellas características técnicas que la solicitud está aportando al acervo tecnológico como nuevas e inventivas].

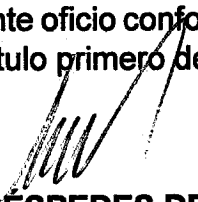
- Compuestos de la fórmula I.
- Compuestos de fórmula II"
- Compuestos de fórmula III"
- Compuestos de fórmula IV"
- Compuestos de fórmula V"
- Compuestos de fórmula VI"
- Compuestos de fórmula VII"
- Compuestos de fórmula VIII"
- Compuestos de fórmula XIII"

Cada una de estas invenciones, es una invención distinta identificada por su propia característica técnica especial y no se encuentran unidas como para formar un concepto general inventivo único.

En consecuencia, dado que las realizaciones preferidas de la invención reivindicada, manifiestan una falta evidente de un concepto inventivo común a todas ellas, toda vez que en el desarrollo y caracterización de la fórmula I se identifican varios núcleos estructuralmente diferentes que no conservan la unidad inventiva, por ejemplo el núcleo VI'' con el núcleo IV'' o el núcleo VIII'' con el núcleo II''.

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
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
17 5 MAYO 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1298	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
---------------------------	-------------------------------------

0618278

CAVELIER

ABOGADOS

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-018278-00004-0000

Fecha: 2007-10-11 17:05:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 538 PETICION Folios: 2

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06.018.278
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PATENTE PARA DERIVADOS DE
AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDOS A3 DE
ADENOSINA
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/047, A61K 031/4706, A61P 009/000
Publicada en : La Gaceta No. 579 del 31 de Agosto de 2007.
Fecha de solicitud : 23 de Febrero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 404.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2006.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-007-9

SCT/MVN/ID-110106/WPC14775
No. M-2007-110106/SCT

NIT 860.041.367-3

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Dirección: 174 avenue de France Paris 75013 Francia Domicilio: Paris 75013 Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.010.278</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 21 reivindicaciones. Las reivindicaciones 9 a 12 han sido modificadas. En consecuencia, solicito que se tenga en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio durante el examen de patentabilidad de la presente solicitud. 	
6	Comprobante de pago No. <u>06-13.959</u> Fecha: <u>20 de febrero de 2006</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la formula general (I) donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R³ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupos alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado-; o

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxy C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

180
180

X corresponde a un grupo $-\text{CH}_2-$, un grupo $-\text{NH}-$, un grupo NR^9- , o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R^9 corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-\text{CHR}^{10}-$ o un grupo $-\text{NR}^{11}-$, donde R^{10} corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} y R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo $-\text{SO}_2\text{OH}$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos.

2. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, donde

R^1 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^2 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

R^3 corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupo alcoxil C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

R^4 y R^5 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o

R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{SO}_2\text{H}$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o

R^4 y R^5 , junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} ;

181
181

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxi, o con uno o mas grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxy C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo -CH₂-, un grupo -NH-, un grupo NR⁸-, o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R⁸ corresponde a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo -CHR¹⁰- o un grupo -NR¹¹-, donde R¹⁰ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆ y R¹¹ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos a partir de ellos.

3. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1-2 donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R³ corresponde a un grupo fenil, tienil o furil,

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado- o;

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

182
182

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo formil, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un grupo 4-metoxifenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 3,4-metilendioxfenil, a un grupo 4-fluorofenil, 2-tienil o aun grupo 2-furil;

X corresponde un grupo -NH-, o un átomo de oxígeno,

Z corresponde a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo -CH₂-, un grupo NH o un grupo -NR¹¹-, donde R¹¹ corresponde a, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo formil; y

n representa 1;

m representa 2;

o representa 2;

p representa cero;

r representa cero,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos.

4. Los siguientes compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 -3

4-Metoxi-N-[6-(morfolin-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

3,4-Metilenodioxo-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Fluoro-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-amino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(4-formilpiperazina-1-il)quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

183
183

Ácido 4-{4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il}piperazina-1- sulfónico.

N-{3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

N-{3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-1,3 benzodioxola -5-carboxamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida.

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-{4-(Bencilamina)-3-ciano-6-[formil(metil)amino]quinolina-2-il}-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-{3-Ciano-6-[formil(metil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

Ácido {3-Ciano-2-[4(metoxibenzoil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico.

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido [2-[1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-6-il] sulfámico

Ácido {2-[(1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-3-ciano-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido {3-Ciano-2[(4-metoxibenzoil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il}sulfámico

y sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops), así como las sales y solvatos a partir de estos.

184
184

5. Procesos para la preparación de los compuestos de la formula general (I) y sus sales , solvatos e isómeros, donde en la formula los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, o, p, r y m son como se definieron en la reivindicación 1 , caracterizado en que :

v) a bis.carboxamida de la formula general (II"), donde

$R^{1"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{2"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{3"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado, o un átomo halógeno; un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

$R^{4"}$ y $R^{5"}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o un grupo protector; o

$R^{4"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

$R^{5"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo protector, o

$R^{4"}$ y $R^{5"}$, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo nitro o un grupo de la formula general a.), donde $R^{7"}$ y $R^{8"}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

$R^{6"}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

185
185

Xⁿ corresponde a un grupo -CH₂-, un grupo -NH-, un grupo NR⁹ⁿ-. o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R⁹ⁿ corresponde a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o a un grupo cicloalkil C₃₋₆;

Zⁿ corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo -CHR¹⁰ⁿ - o un grupo -NR¹¹ⁿ-, donde R¹⁰ⁿ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆ y R¹¹ⁿ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado ;

nⁿ representa cero, 1 o 2;

mⁿ representa 1,2, o 3;

oⁿ representa 1,2 o 3;

pⁿ representa cero o 1;

rⁿ representa cero o 1,

es selectivamente hidrolizado y si se desea el grupo protector removido, o

v/i) para la preparación del compuesto de la formula general (I), donde R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil y R⁵ corresponde a un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un -grupo -NR¹¹, donde R¹¹ corresponde a un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado y, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X, n, m, o, p y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I), donde R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil y R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno , o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.), donde Z corresponde a un -grupo -NH y, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X, n, m, o, p y r son definidos como se definieron anteriormente,

es acilado con un compuesto de la formula general R¹²ⁿ COYⁿ, donde R¹²ⁿ y Yⁿ son definidos como anteriormente, o

v/ii.) para la preparación de un compuesto de la formula general(1), donde R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil y R⁵ corresponde a un grupo -SO₂OH, o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un -grupo -NR¹¹, donde R¹¹ corresponde a un grupo -SO₂OH y R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X, n, m, o, p y r son como se definieron anteriormente,

186
186

un compuesto de la formula general (I) , donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde Z corresponde a un -grupo -NH- y $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, n, m, o, p$ y r son como se definieron anteriormente,

es reaccionado con un complejo de piridina - SO_3 , o con $ClSO_3H$, o

v/iii) para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo - SO_2OH y $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Z, n, m, o, p$ y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (XIII"), donde $R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, X, Z$ y n son como se definieron anteriormente

es reaccionado con $Na_2S_2O_4$ o Na_2HSO_3 . o

es reducido y el compuesto de la formula general (XIV"), así obtenido , donde R^{4n} corresponde a un átomo de hidrógeno y $R^{1n}, R^{2n}, R^{3n}, R^{6n}, R^{8n}, X^n$ y n^n son como se definieron antes, es sulfatado con un complejo de piridina- SO_3 o con $ClSO_3H$,

si se desea transformando el átomo de hidrógeno R^{4n} en un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, o

v/iv). Para la preparación de un compuesto de la formula general (I), donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o

R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.). donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo - NR^{11} , donde R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno,

Removiendo el grupo protector del compuesto de la formula general (I"), donde

R^{4n} corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo

187
187

alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – y R^{5n} corresponde a un grupo protector, o

R^{4n} y R^{5n} conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a^n). donde R^{7n} y R^{8n} independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalquil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11n}$, donde R^{11n} corresponde a un grupo protector y – si se desea- los sustitutos de los compuestos resultantes de la formula general (I) son transformados en cada uno por métodos conocidos, y/o el compuesto de la formula general (I) así obtenido es transformado en su sal o solvato, o liberado de sus sales y solvatos y – si se desea- resuelto en sus isómeros óptimamente activos y – si se desea- un desmotrop dado es transformado en otra forma desmotrópica.

6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que la hidrólisis selectiva es efectuada con hidróxido alcalino disuelto en un medio de alcohol, preferiblemente con solución de potasio metanólico o hidróxido de sodio.

7. Una composición farmacéutica, caracterizada en que contiene uno o mas compuestos de la formula general (I) – donde en la formula $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Z, n, m, o, p$ y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- y/o sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops, isómeros ópticamente activos) las sales, solvatos a partir de estos y uno o mas materiales auxiliares, comunmente usados en la industria farmacéutica.

8. La composición farmacéutica como se definio en la reivindicación 7, caracterizada en que contiene como sustancia activa uno o mas de los compuestos definidos en la reivindicación 3.

9. compuestos de la formula general (I), sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Z, n, m, o, p$ y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- útiles para la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades en desarrollo de las cuales el receptor A_3 juega un papel.

10. compuestos de la formula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Z, n, m, o, p$ y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a la reivindicación 9 como un ligando A_3 útiles para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de corazón, riñon, órganos respiratorios y sistema nervioso central, y para la inhibición de la protección de adenosina en

188
188

celulas tumorales crecientes, prevención de la degranulación de la células mast, inhibición de la producción de citokina, reducción de la presión intraocular, inhibición de la liberación de TNF α , inhibición de la migración de eosinofil, neutrofil y otras celulas, inhibición de la broncoconstricción y de la extravasación del plasma.

11. compuestos de la formula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Z, n, m, o, p$ y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a la reivindicación 10 como un antagonista del receptor A_3 útiles para la manufactura de composiciones farmacéuticas anti-inflamatorias, antiasmáticas, antiesquémicas, antidepresivas, antiarrítmicas, protectoras renales, anti-tumorales, anti-parkinson e incrementadoras cognitivas y compuestos para el tratamiento o prevención de las lesiones de perfusión miocárdica, la enfermedad crónica de obstrucción pulmonar (COPD) y el síndrome de distensión respiratoria adulta (ARDS) incluyendo la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar o disnea, reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis, respuestas inducidas por el veneno de hiedra, urticaria, esclerodermia, artritis) otras enfermedades auto-inmunes, enfermedad del intestino inflamado, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Crohn, soriasis, reumatismo, hipertensión, desordenes de las funciones neurológicas, glaucoma y diabetes.

12. compuestos de la formula general (I) sus sales, solvatos e isómeros – donde en la formula $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, Z, n, m, o, p$ y r tienen el significado con que se definieron en la reivindicación 1- de acuerdo a las reivindicaciones 10 y 11 como antagonista del receptor A_3 útiles para la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades como el asma, COPD y ARDS, glaucoma, tumor, reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, isquemia, hipoxia, arritmia y enfermedades renales.

13. Compuestos de la formula general (II") , donde en la formula el significado de $R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{6''}, R^{7''}, R^{8''}, X'', n'', m'', o'', p''$ y r'' es como se establecio en la reivindicación 5 y $R^{4''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxi, o un grupo alcoxil sustituido con un grupo alkil C_{1-4} recto o ramificado – y $R^{5''}$ corresponde a un grupo protector,

o

189
189

$R^{4''}$ y $R^{5''}$ conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a''). donde $R^{7''}$ y $R^{8''}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11''}$, donde $R^{11''}$ corresponde a un grupo protector.

14. Compuestos de la formula general (II''), donde en la formula el significado de $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, X'', n'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5.

15. Compuestos de la formula general (III''), donde en la formula el significado de $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, X'', n'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5.

16. Compuestos de la formula general (IV''), donde en la formula el significado de $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5.

17. Compuestos de la formula general (V''), donde en la formula el significado de $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5.

18. Compuestos de la formula general (VI''), donde en la formula el significado de $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5, con la provisión de que $R^{4''}$ y $R^{5''}$, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, tiene un significado diferente de un grupo dimetilamino- y amino.

19. Compuestos de la formula general (VII''), donde en las formulas el significado de $R^{4''}$, $R^{5''}$, $R^{7''}$, $R^{8''}$, Z'', m'', o'', p'' y r'' es como se estableció en la reivindicación 5, con la provisión de que $R^{4''}$ y $R^{5''}$, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, tiene un significado diferente de un grupo dimetilamino-, dietilamino- y amino.

20. Compuestos de la formula general (VIII''), donde en la formula $R^{4''}$ y $R^{5''}$, conjuntamente con un átomo de nitrógeno, representan un grupo morfolino, N-metilpiperazino, piperazino o 4-bencilpiperazino.

21. Compuestos de la formula general (XIII''), donde el significado de los sustitutos $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, R^6 y n'' es como se estableció en la reivindicación 5,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO	
Radicacion : 06010270 00000001	Folios: 13
Fecha (MM/AA): 2006-02-20 17:17:00	
Tramite : 001 NUC-00	1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS	

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 13,959
FECHA : FEBRERO 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	MT. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935717	20/02/2006	44,066,340.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

14735-841007-9

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3º
BOGOTÁ, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 247 8800
Telefax: (57-1) 247 8800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

No. 06-018278-00008-0000

Fecha: 2009-08-13 16:47:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06-018278
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDO A, DE
DE ADENOSINA**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/047, A61K 031/4706, A61P 009/000, A61P 011/000,
C07D 215/054, C07D 405/012, C07D 409/012, C07D 465/026, C07C 229/060, C07D
405/012, C07D 409/012
Fecha solicitud: 23 de febrero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 5705 notificado por fijación en lista del 15 de mayo de 2009.

2. Mediante oficio No. 5705 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 De la solicitud de patente

2.2.1 Reivindicaciones

Señala el Examinador que las reivindicaciones 1, 5 y 14 a 21 no contienen las estructuras químicas de las fórmulas Markush que se mencionan.

Asimismo señala que las reivindicaciones 7 y 8 reclaman exactamente la misma materia.

Por último objeta las reivindicaciones 9 a 12 por encontrarse relacionadas con un método terapéutico.

2.2 Unidad de invención

Respecto a este requerimiento, el Examinador considera que el pliego reivindicatorio contiene diferentes grupos de compuestos que no guardan un concepto único inventivo entre sí.

3. Con el fin de subsanar las objeciones expuestas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas son las siguientes:

- Siguiendo las observaciones del Examinador se han incluido las estructuras químicas de las fórmulas mencionadas en el pliego reivindicatorio
- Asimismo se han eliminado las reivindicaciones 9 a 12 para superar la objeción relacionada con métodos terapéuticos
- Por último, con el objeto de superar la objeción relacionada con la unidad de invención, se han eliminado las reivindicaciones 13 a 21

Con respecto a la objeción relacionada con las reivindicaciones 7 y 8, deseamos poner de presente que las mismas no se han modificado toda vez que no son redundantes pues no revelan la misma materia. A partir de la lectura de estas reivindicaciones es posible establecer que la reivindicación 8 hace referencia a un grupo más reducido de compuestos activos con respecto a la reivindicación 7, a saber:

La reivindicación 7 define una composición farmacéutica en donde los radicales R¹ a R⁸, X, Z, n, m, o, p y r poseen los significados

CAVELIER

ABOGADOS

definidos en la reivindicación 1. Por su parte la reivindicación 2, que también define una composición farmacéutica dependiente de la reivindicación 7, reducen los significados para estos radicales de acuerdo con las limitaciones de la reivindicación 3.

Finalmente, de acuerdo con las modificaciones realizadas y las aclaraciones presentadas, consideramos que el pliego reivindicatorio es claro. Adicionalmente no se presentan reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento y los compuestos reivindicados comprenden un único concepto inventivo. Por lo tanto, solicitamos atentamente tener las objeciones por superadas y aceptar el pliego reivindicatorio que se presenta y que cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FUENTETAJA

T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-007-9

JMS\JMS\ID-155760\WPC14775
No. M-2009-155760\JMS

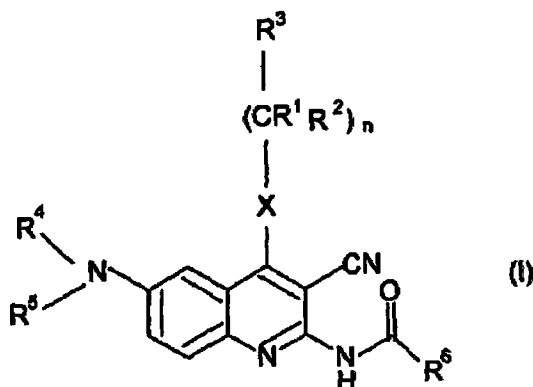
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 Avenue de France, Paris 75013, Francia Domicilio: Paris, Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.010.278</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

219
219

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la formula general (I)



En donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

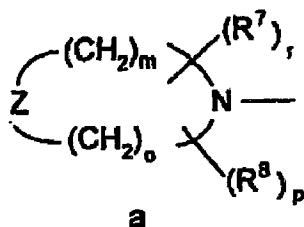
R³ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno; un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupos alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado-; o

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.),



En donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

220
220

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxi, o con uno o mas grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxy C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo hétéroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo -CH₂-, un grupo -NH-, un grupo NR⁹-, o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxil, donde R⁹ corresponde a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo -CHR¹⁰- o un grupo -NR¹¹-, donde R¹⁰ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆ y R¹¹ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos.

2. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado;

R³ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado-; o

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

221
221

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxo, o con uno o mas grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxy C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo heteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituidos con uno o mas grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo alkoxi C₁₋₄ recto o ramificado o un átomo halógeno;

X corresponde a un grupo -CH₂-, un grupo -NH-, un grupo NR⁹-, o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde R⁹ corresponde a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

Z corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo -CHR¹⁰- o un grupo -NR¹¹-, donde R¹⁰ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆ y R¹¹ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo -SO₂OH o un grupo acil C₁₋₄ recto o ramificado;

n representa cero, 1 o 2;

m representa 1,2, o 3;

o representa 1,2 o 3;

p representa cero o 1;

r representa cero o 1,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros ópticamente activos) así como las sales y solvatos a partir de ellos.

3. Compuestos de la formula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1-2, en donde

R¹ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R² corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo metil;

R³ corresponde a un grupo fenil, tienil o furil,

R⁴ y R⁵ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado- o;

222
222

R⁴ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo bencil, y

R⁵ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo -SO₂H o un grupo formil, o

R⁴ y R⁵, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo de la formula general a.), donde R⁷ y R⁸ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado o un grupo cicloalkil C₃₋₆;

R⁶ corresponde a un grupo 4-metoxifenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 3,4-metilendioxfenil, a un grupo 4-fluorofenil, 2-tienil o aun grupo 2-furil;

X corresponde un grupo -NH-, o un átomo de oxígeno,

Z corresponde a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo -CH₂ -, un grupo NH o un grupo -NR¹¹-, donde R¹¹ corresponde a, un grupo alquil C₁₋₄ recto o ramificado, un grupo cicloalkil C₃₋₆, un grupo - SO₂OH o un grupo formil; y

n representa 1;

m representa 2;

o representa 2;

p representa cero;

r representa cero,

y sus sales solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrop, isómeros óptimamente activos) así como las sales y solvatos a partir de estos.

4. Los siguientes compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1- 3

4-Metoxi-N-[6-(morfolin-4-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il]-benzamida

4-Metoxi-N-(6-dimetilamina-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

3,4-Metilenodioxi-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Fluoro-N-(6-dimetilamino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-piperazina-1-il)-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

4-Metoxi-N-(6-amino-4-bencilamina-3-cianoquinolina-2-il)benzamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(4-formilpiperazina-1-il)quinolina-2-il]-4-metoxibenzamida

Ácido 4-{4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[(4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il}piperazina-1-sulfónico.

223
223

N-{3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

N-{3-Ciano-6-(formilamino)-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-1,3 benzodioxola -5-carboxamida

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-5-carboxamida.

N-[4-(Bencilamina)-3-ciano-6-(formilamino)quinolina-2-il]-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-{4-(Bencilamina)-3-ciano-6-[formil(metil)amino]quinolina-2-il}-1,3-benzodioxola-4-metoxibenzamida

N-{3-Ciano-6-[formil(metil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-2-il}-4-metoxibenzamida

Ácido {3-Ciano-2-[4(metoxibenzoil)amino]-4-[2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} metilsulfámico.

Ácido {4-(Bencilamina)-3-ciano-2-[4-metoxibenzoil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido [2-[1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-4-(bencilamina)-3-cianoquinolina-6-il] sulfámico

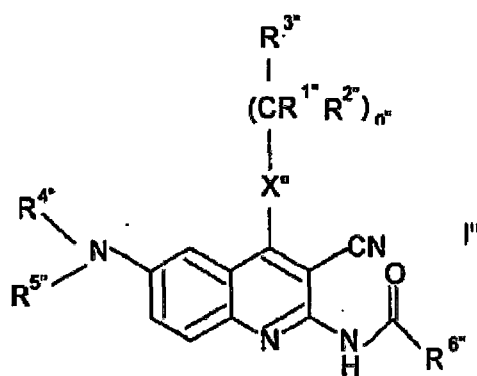
Ácido {2-[(1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)amino]-3-ciano-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il} sulfámico

Ácido {3-Ciano-2[(4-metoxibenzoil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]quinolina-6-il}sulfámico

y sus sales, solvatos, isómeros (tautómeros, desmotrops), así como las sales y solvatos a partir de estos.

5. Procesos para la preparación de los compuestos de la formula general (I) y sus sales, solvatos e isómeros, donde en la formula los significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Z, n, o, p, r y m son como se definieron en la reivindicación 1, caracterizado en que :

v) a bis-carboxamida de la formula general (II"),

224
224

En donde

$R^{1''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{2''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado;

$R^{3''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo fenil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado, o un átomo halógeno; un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, grupos alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

$R^{4''}$ y $R^{5''}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo carboxil, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado-; o un grupo protector; o

$R^{4''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, y

$R^{5''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2H$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o un grupo protector, o

$R^{4''}$ y $R^{5''}$, junto con un átomo de nitrógeno, forman un grupo nitro o un grupo de la formula general a.), donde $R^{7''}$ y $R^{8''}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

$R^{6''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo fenil, bencil, tienil o furil, opcionalmente sustituido con un grupo metilenodioxil, o con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxy C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo trifluorometil, un grupo ciano o un átomo de halógeno; o un anillo héteroaromático de seis o cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y

225
225

uno de azufre, opcionalmente sustituido con uno o mas grupos alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo alkoxi C_{1-4} recto o ramificado o un átomo halógeno;

X'' corresponde a un grupo $-CH_2-$, un grupo $-NH-$, un grupo $NR^{9''}$ - o un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfo o un grupo sulfoxi, donde $R^{9''}$ corresponde a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o a un grupo cicloalkil C_{3-6} ;

Z' corresponde a un átomo de oxígeno un átomo de azufre, un grupo $-CHR^{10''}-$ o un grupo $-NR^{11''}-$, donde $R^{10''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, a un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y $R^{11''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo $-SO_2OH$ o un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado ;

n' representa cero, 1 o 2;

m'' representa 1,2, o 3;

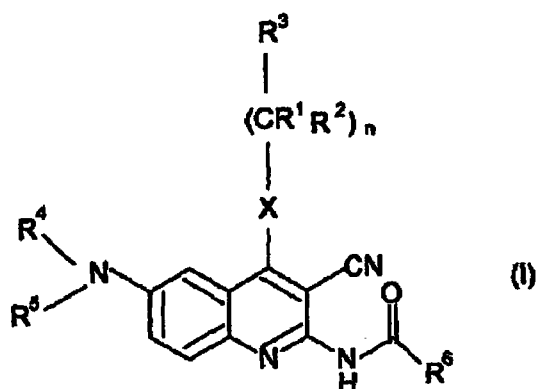
o'' representa 1,2 o 3;

p'' representa cero o 1;

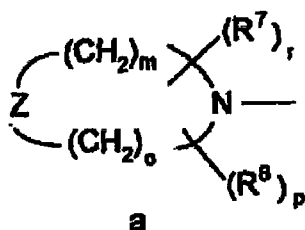
r'' representa cero o 1,

es selectivamente hidrolizado y si se desea el grupo protector removido, o

vi) para la preparación del compuesto de la formula general (I),

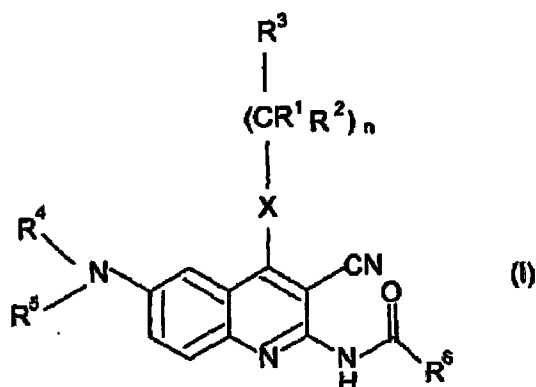


En donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.),

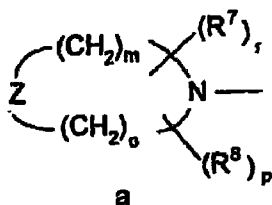


donde Z corresponde a un grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un grupo acil C_{1-4} recto o ramificado y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, n, m, o, p y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I),

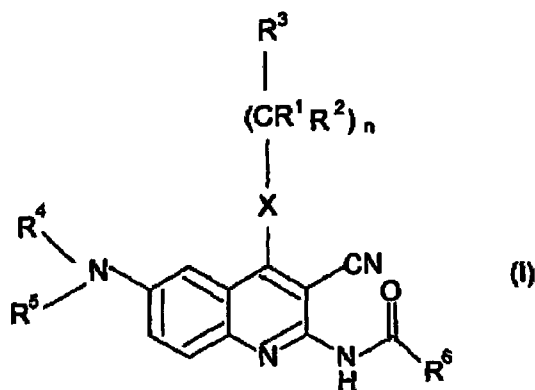
226
228

donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.),

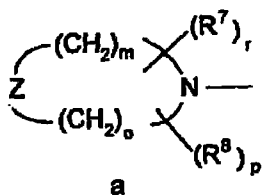


En donde Z corresponde a un -grupo -NH y, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, n, m, o, p y r son definidos como se definieron anteriormente, es acilado con un compuesto de la formula general $R^{12'} COY'$, donde $R^{12'}$ y Y' son definidos como anteriormente, o

v/ii.) para la preparación de un compuesto de la formula general (I),



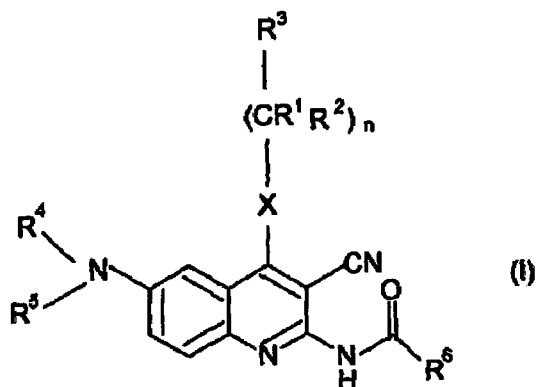
donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $-SO_2OH$, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.).



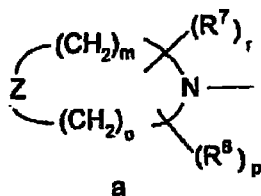
227
227

En donde Z corresponde a un grupo --NR^{11} , donde R^{11} corresponde a un grupo $\text{--SO}_2\text{OH}$ y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{X}, \text{n}, \text{m}, \text{o}, \text{p}$ y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (I),

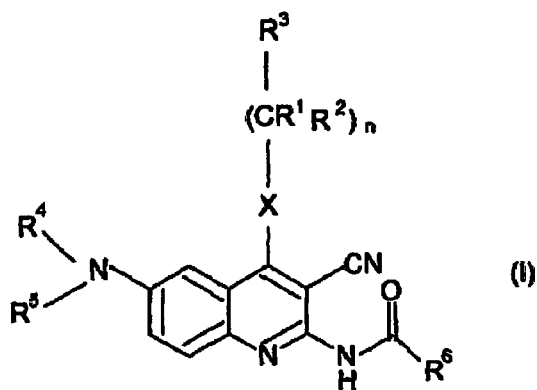


donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.).



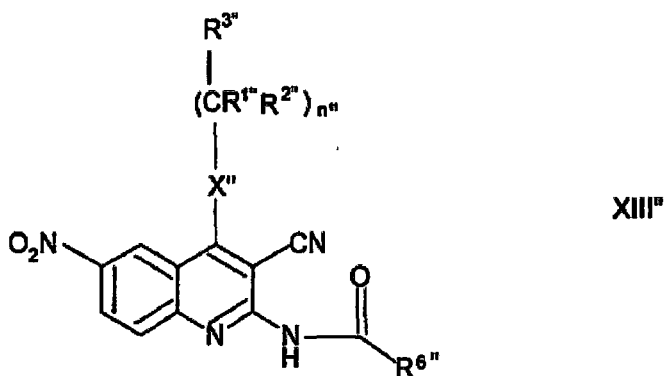
En donde Z corresponde a un grupo --NH-- y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{X}, \text{n}, \text{m}, \text{o}, \text{p}$ y r son como se definieron anteriormente, es reaccionado con un complejo de piridina --SO_3 , o con ClSO_3H , o

viii) para la preparación de un compuesto de la formula general (I),

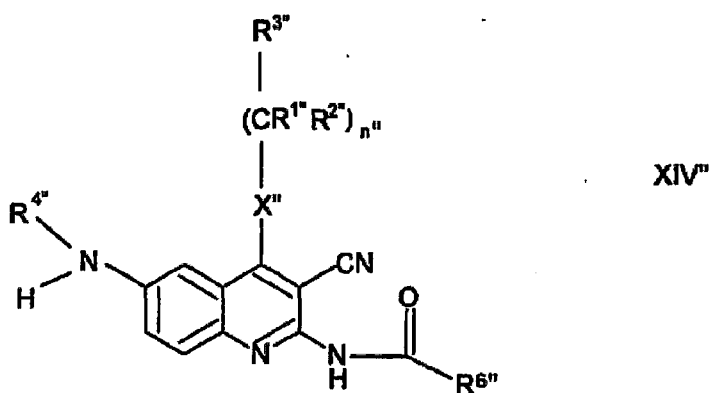


En donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil y R^5 corresponde a un grupo $\text{--SO}_2\text{OH}$ y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{X}, \text{Z}, \text{n}, \text{m}, \text{o}, \text{p}$ y r son como se definieron anteriormente,

un compuesto de la formula general (XIII"),

228
220

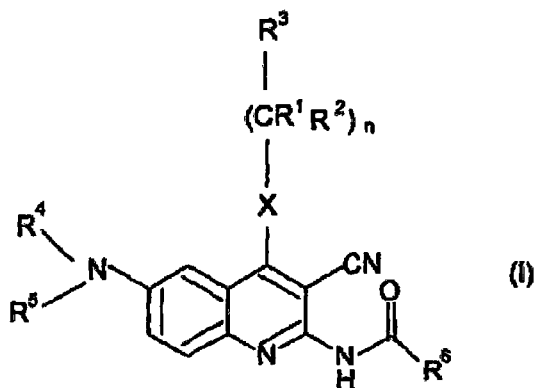
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^9 , X , Z y n son como se definieron anteriormente
 es reaccionado con $Na_2S_2O_4$ o Na_2HSO_3 . o
 es reducido y el compuesto de la formula general (XIV''),



así obtenido, donde $R^{4''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno y $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{6''}$, $R^{9''}$, X'' y n'' son como se definieron antes, es sulfatado con un complejo de piridina- SO_3 o con $ClSO_3H$,

si se desea transformando el átomo de hidrógeno $R^{4''}$ en un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo bencil, o

v/iv). Para la preparación de un compuesto de la formula general (I),

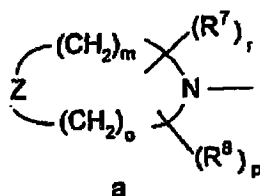


En donde R^4 corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado - que opcionalmente contiene un grupo amino, o un grupo amino sustituido con uno o dos grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo

229
229

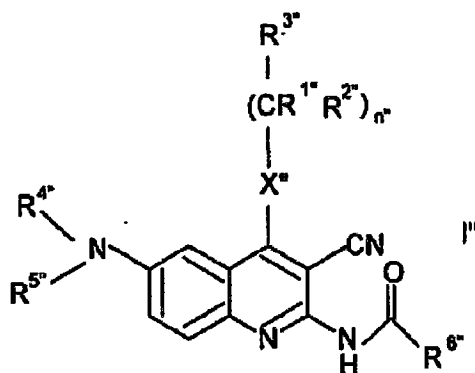
hidroxi, un grupo carboxi, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado- y R^5 corresponde a un átomo de hidrógeno, o

R^4 y R^5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno forma un grupo de la formula general a.).



En donde R^7 y R^8 independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11}$, donde R^{11} corresponde a un átomo de hidrógeno,

Removiendo el grupo protector del compuesto de la formula general (I'),



En donde $R^{4''}$ corresponde a un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalkil C_{3-6} , un grupo bencil, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – que opcionalmente contiene un grupo amino, un grupo amino sustituido con uno o mas grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, o un grupo alkoxi sustituido con un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado – y $R^{5''}$ corresponde a un grupo protector, o

$R^{4''}$ y $R^{5''}$ conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forma un grupo de la formula general a.). donde $R^{7''}$ y $R^{8''}$ independientemente corresponden a un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-4} recto o ramificado o un grupo cicloalkil C_{3-6} y Z corresponde a un grupo $-NR^{11''}$, donde $R^{11''}$ corresponde a un grupo protector y – si se desea- los sustitutos de los compuestos resultantes de la formula general (I) son transformados en cada uno por métodos conocidos, y/o el compuesto de la formula general (I) así obtenido es transformado en su sal o solvato, o liberado de sus sales y solvatos y – si se desea- resuelto en sus isómeros óptimamente activos y – si se desea- un desmotrop dado es transformado en otra forma desmotrópica.

6. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que la hidrólisis selectiva es efectuada con hidróxido alcalino disuelto en un medio de alcohol, preferiblemente con solución de potasio metanólico o hidróxido de sodio.

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 8000
Teléfono: (57-1) 777 8000
(57-1) 700 4814
(57-1) 361 9690

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-018278-00009-0000

Fecha: 2009-08-13 16:48:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06-018278
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
AMINOQUINOLINA Y SU USO COMO LIGANDO A, DE
DE ADENOSINA**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/047, A61K 031/4706, A61P 009/000, A61P 011/000,
C07D 215/054, C07D 405/012, C07D 409/012, C07D 465/026, C07C 229/060, C07D
405/012, C07D 409/012
Fecha solicitud: 23 de febrero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 5706 notificado por fijación en lista del 15 de mayo de 2009 y atentamente presento junto con este escrito los siguientes documentos:

1.1 J. MED. CHEM., vol. 27, No. 2. 1984, pp 232-235, title: IMPROVED SYNTHESIS AND ANTITUMOR EVALUATION OF 5,8-DIDEAZAISOFOLIC ACID AND CLOSELY RELATED ANALOGUES

1.2 Bioinorganic & Medicinal Chemistry, title: INHIBITORS OF THE TISSUE FACTOR/FACTOR VIIa-INDUCED COAGULATION: SYNTHESIS AND IN VITRO EVALUATION OF NOVEL SPECIFIC 2-ARYL SUBSTITUTED 4H-3,1-BENZOAXIN-4-ONES. Elsevier Science LTD, GB, vol. 8, no. 8, 2000, pp 2095-2103.

1.3 DATABASE BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002299336 & CARBONI: GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 83, 1953, pp 637-640

and GM 29291 from the National Institute of General Medical Science. We are grateful to Dr. G. R. Stark of Stanford University for the kind gift of the PALA-resistant hamster cells. We thank Carla K. Robertson for excellent technical assistance.

Registry No. 4, 87862-93-9; 5, 87862-94-0; 6, 87862-95-1; 7,

87862-96-2; 10, 34234-57-8; 11, 87862-97-3; 15, 87862-98-4; 18, 34017-27-1; 19, 76646-28-1; 20 [(R)-sulfoxide], 87862-99-5; 20 [(S)-sulfoxide], 87863-00-1; 21, 87863-02-3; 22, 87863-03-4; 23, 62305-89-9; 24, 20263-06-3; 1,1'-carbonyldiimidazole, 530-62-1; DBU, 6674-22-2; S-methylcysteine, 1187-84-4; benzyl chloroformate, 501-53-1; O-(mesitylenesulfonyl)hydroxylamine, 36016-40-7; dihydroorotase, 9024-93-5.

XP-002299335

PD: 00-00-1924

P: 232-235

(4)

Improved Synthesis and Antitumor Evaluation of 5,8-Dideazaisofolic Acid and Closely Related Analogues¹

J. B. Hynes,*¹ Y. C. S. Yang,^{1,3} J. E. McGill,¹ S. J. Harmon,¹ and W. L. Washtien¹

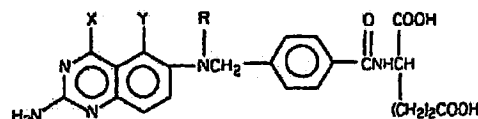
Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina 29425, and Department of Pharmacology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois 60611. Received May 13, 1983

A new synthetic route to 5,8-dideazaisofolic acid (IAHQ) is described which precludes the possibility of contamination due to its 4-amino counterpart 5,8-dideazaisoaminopterin. Substitution of D-glutamic acid in this synthetic scheme gave D-IAHQ. The 9-formyl, 9-methyl, 5-methyl, and 5,9-dimethyl modifications of IAHQ were also prepared. These compounds, together with several structurally related or isomeric analogues, were studied for inhibitory effects upon the growth of four human gastrointestinal adenocarcinoma cell lines in vitro. In general, the compounds having a normal folate configuration at positions 9 and 10 are more active than their reversed bridge isomers. The lack of antitumor activity of D-IAHQ provides indirect evidence concerning the mechanism of action of IAHQ.

5,8-Dideazaisofolic acid (IAHQ, 1a) was first described in 1975 as part of an ongoing synthetic program concerned with quinazoline analogues of folic acid.² Earlier studies had shown that its isomer 5,8-dideazafolic acid (AHQ), which has a normal folate configuration at positions 9 and 10, and the 10-CH₃ analogue (10-CH₃-AHQ) were effective inhibitors of thymidylate synthase from several different sources.³⁻⁵ In vitro, 10-CH₃-AHQ inhibited the growth of mouse neuroblastoma cells, although not nearly as effectively as certain structurally related 2,4-diaminoquinazolines, which were shown to be potent inhibitors of dihydrofolate reductase (DHFR).⁶

Preliminary studies with IAHQ showed that at low doses using a single dose regimen on day 1 after tumor inoculation, the compound was ineffective against L1210 leukemia in mice.² IAHQ was a moderately effective inhibitor of rat liver DHFR, being some 10-fold less inhibitory than AHQ.⁶ Subsequently, a large series of quinazoline analogues of folic acid was evaluated as inhibitors of thymidylate synthase from *Lactobacillus casei* and from L1210 leukemia cells.⁷ IAHQ was found to be an effective inhibitor of the L1210 enzyme; however, AHQ and 10-CH₃-AHQ were significantly more inhibitory toward this enzyme. More recent studies revealed that IAHQ was an effective inhibitor of the growth of human colon adenocarcinoma cells (HCT-8) in vitro, thus generating interest in this compound for potential use in the treatment of methotrexate (MTX) unresponsive tumors.⁸ Significant activity against colon tumor 38 in mice was also demonstrated, and when a regimen of 85 mg/kg on days 2 and 10 following tumor inoculation was used, there were 6 of 20 tumor-free animals after 90 days.⁸ MTX was not effective in this model.⁹ It was also found that IAHQ protected newborn hamsters from mortality due to transplantable human osteosarcoma cells, whereas MTX had no effect against this xenograph at the maximally tolerated dose.¹⁰

Chemistry. This paper describes a new unequivocal synthetic route to 1a, which precludes the possibility of



- 1a, X = OH; Y = R = H 1d, X = OH; Y = H; R = CHO
 b, X = NH₂; Y = R = H e, X = OH; Y = H; R = CH₃
 c, X = OH; Y = CH₃; R = H f, X = OH; Y = CH₃; R = CH₃

trace contamination due to its 4-amino counterpart, 5,8-dideazaisoaminopterin (1b). The latter compound was shown to be a reasonably potent inhibitor of DHFR from rat liver.⁶ Numerous earlier synthetic efforts employed diethyl esters of glutamate, which were removed in the final step under hydrolysis conditions using sodium hydroxide. During this study, the carboxyl groups of glutamic acid were protected by the use of *tert*-butyl esters, which are removed readily at ambient temperature under mildly acidic conditions. This modification yields final

- (1) This paper has been presented in part. See: "Abstracts of Papers", 163rd National Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, NV, Mar 28-Apr 2, 1982; American Chemical Society: Washington, DC, 1982; Abstr MEDI 69.
- (2) Hynes, J. B.; Garrett, C. M. *J. Med. Chem.* 1975, 18, 632.
- (3) Bird, O. D.; Vaitkus, J. W.; Clarke, J. *Mol. Pharmacol.* 1970, 6, 573.
- (4) McCuan, R. W.; Sirotnak, F. M. *Biochim. Biophys. Acta* 1975, 384, 369.
- (5) Carlin, S. C.; Rosenberg, R. N.; VandeVenter, L.; Friedkin, M. *Mol. Pharmacol.* 1974, 10, 194.
- (6) Hynes, J. B.; Eason, D. E.; Garrett, C. M.; Colvin, Jr., P. L.; Shores, K. E.; Freisheim, J. H. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 588.
- (7) Scanlon, K. J.; Moroson, B. A.; Bertino, J. R.; Hynes, J. B. *Mol. Pharmacol.* 1979, 16, 261.
- (8) Fernandes, D. J.; Bertino, J. R.; Hynes, J. B. *Cancer Res.* 1983, 43, 1117.
- (9) Goldin, A.; Venditti, J. M.; MacDonald, J. S.; Muggia, F. M.; Henney, J. E.; DeVita, V. T. *Eur. J. Cancer* 1981, 17, 129.
- (10) Tsang, K.-Y.; Hynes, J. B.; Fudenberg, H. H. *Chemotherapy* 1982, 28, 276.

¹ Medical University of South Carolina.

² Northwestern University Medical School.

³ Present address: Eureka Laboratories, Inc., Sacramento, CA 95816.

Scheme I. Improved Synthetic Route to IAHQ and Analogues

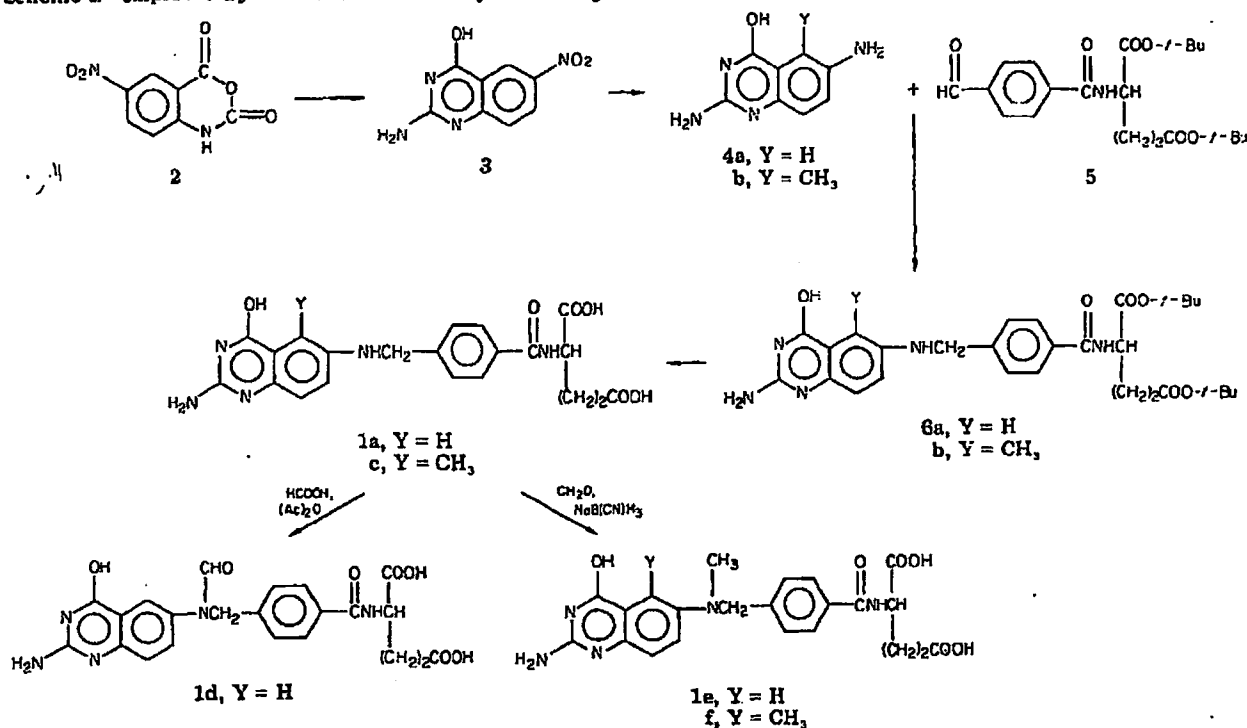


Table I. Inhibition of Growth of Human Gastrointestinal Adenocarcinoma Cells in Vitro by Selected Quinazoline Analogues of Folic Acid

cell	growth inhibition: IC ₅₀ , μ M										MTX
	IAHQ	D-IAHQ	AHQ	9-CHO-IAHQ	10-CHO-AHQ	9-CH ₃ -IAHQ	10-CH ₃ -AHQ	5-CH ₃ -IAHQ	5,9-(CH ₃) ₂ -IAHQ	1b	
HuTu80	4.5	> 300	0.7	95	46	4.8	1.9	4.0	3.6	0.15	0.009
HT29	1.7	> 300	0.6	100	38	3.2	1.2	1.1	2.7	0.20	0.018
SW480	4.5	> 300	1.1	150	84	5.0	1.6	10	4.8	0.20	0.015
WIDR	4.2	> 300	0.6	195	41	6.3	1.3	4.0	4.8	0.20	0.025

products having a higher degree of purity and rules out the possibility of racemization occurring during the deprotection step. The steps employed are outlined in Scheme I. The key intermediate, 2,6-diamino-4-hydroxyquinazoline (4), was prepared in two steps from the commercially available 5-nitroisatoic anhydride [6-nitro-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (2)]. Cyclization with guanidine carbonate, followed by reduction of the resulting nitroquinazoline using catalytic hydrogenation, yielded 4. Compound 4 had formerly been derived by the acid hydrolysis of 2,4,6-triaminoquinazoline.² Di-*tert*-butyl L-glutamate was prepared by the acid-catalyzed reaction of L-glutamic acid with excess isobutylene under low pressure.¹¹ Subsequent coupling to 4-formylbenzoic acid using the mixed anhydride method gave di-*tert*-butyl *N*-(4-formylbenzoyl)-L-glutamate (5), which was obtained as a viscous oil. This was employed in succeeding transformations without further purification, since attempts to obtain 5 in solid form were unsuccessful. The reductive condensation of 4 with 5 in the presence of Raney nickel gave the di-*tert*-butyl ester of 1a, 6. After purification using silica gel chromatography, 6 was deprotected with anhydrous trifluoroacetic acid, affording 1a in good yield. Substitution of D-glutamic for the natural isomer in the aforementioned sequence gave the D isomer, D-IAHQ. The

reductive condensation of 2,6-diamino-4-hydroxy-5-methylquinazoline (4b) with 5 yielded the di-*tert*-butyl ester of the 5-methyl compound 6b. Treatment with anhydrous trifluoroacetic acid then gave 5-CH₃-IAHQ (1c), which was found to have a greater degree of purity than that prepared earlier from diethyl L-glutamate, as determined by reverse-phase high-performance liquid chromatography.²

The reaction of 1a with formic acid in the presence of acetic anhydride gave 9-CHO-IAHQ (1d) in respectable yield. The introduction of the 9-methyl group was accomplished according to the procedure employed for the methylation of folic acid, yielding 9-CH₃-IAHQ (1e).¹² Purification of this product required ion-exchange chromatography using DEAE-cellulose. The methylation of 1c was effected in an analogous manner, giving 5,9-(CH₃)₂-IAHQ (1f). Isomeric compounds having a normal folate configuration at positions 9 and 10 were prepared as described elsewhere,¹³ with the exception of 10-CH₃-IAHQ. This compound was more readily prepared by direct

(11) Kajtar, M.; Hollosi, M. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1970, 65, 403.

(12) Temple, Jr., C.; Bennett, Jr., L. L.; Rose, J. D.; Elliott, R. D.; Montgomery, J. A.; Mangum, J. H. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 161.

(13) Hynes, J. B.; Yang, Y. C. S.; McCue, G. H.; Benjamin, M. B. In "Workshop on Polyglutamate and Antifolate Polyglutamates"; Bertino, J. R.; Cabner, B. A.; Goldman, I. D., Eds.; Plenum Press: New York, 1983; pp 101-114.