

334
334

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 76,071
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074303-00002-0000

Dep. 2020 NUECREACION
C/ 379 PASADISCO NACIONAL II
Edificio 24

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234145	24/09/2008	6,692,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

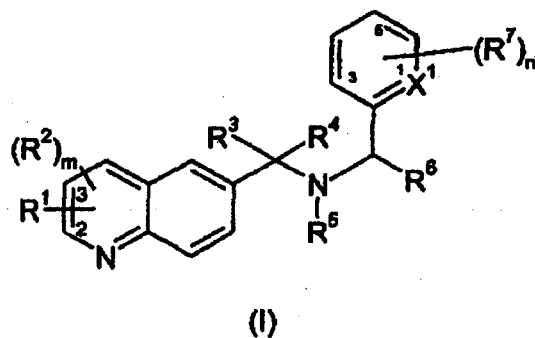
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

336

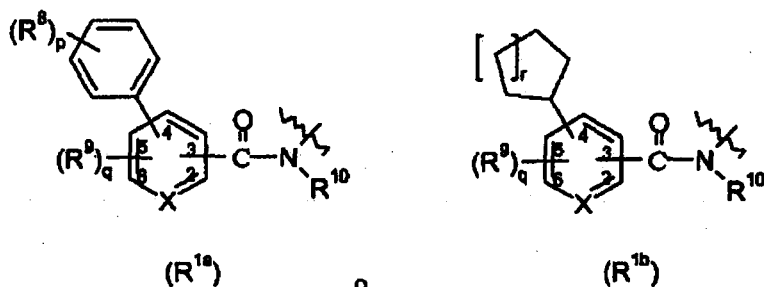
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto de fórmula (I)



En donde:

R¹ es un grupo de la fórmula R^{1a} ó R^{1b}



Y está unido a la posición 2 ó 3 del grupo quinolina de fórmula (I);

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 0 a 4;

p es un número entero de 0 a 5;

q es un número entero de 0 a 3;

r es un enlace ó un número entero de 1 a 3;

X es -N- ó -C(R^a)- donde R^a es H ó R⁹;

X¹ es -N- ó -C(R^b)- donde R^b es H ó R⁷;

R², R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada una independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH, -CN, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-, alcoxialquilo- que

tiene de 2 a 4 átomos de carbono, haloalquilo (C₁₋₄) sustituido, alcoxi (C₁₋₄) sustituido con halo, alquiltio (C₁₋₄), benciloxi-hidroxi-alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), -C(O)N(R^c)(R¹¹), N(R¹¹)C(O)R¹², -N(R¹¹)S(O)_S R¹², -C(O)R¹², -CO₂R¹², -OC(O)R¹², -SO₂N(R^c)(R¹¹) y -S(O)_VR¹².

Cada R^c es independientemente H ó alquilo (C₁₋₄);

S es el número entero 1 ó 2;

V es un número entero de 0 a 2;

Cada uno de R³ y R⁴ es H ó se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo;

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₄) sustituido con halo, cicloalquilo (C₃₋₇), -CO₂R¹², alcoxialquilo- que tiene 2 a 4 átomos de carbono y -S(O)_VR¹²;

R⁶ es alquilo (C₁₋₁₀) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH y -CN ó

R⁶ es piridilo, fenilo ó fenil-alquilo (C₁₋₆)- donde el grupo piridilo y fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₄) sustituido con halo, alcoxi (C₁₋₄)-, alcoxi (C₁₋₄) sustituido con halo-, halo, -OH y -CN ó

R⁶ es alquenilo (C₂₋₁₀), alquinilo (C₂₋₁₀), CH₂N(R^c)(R¹³), - C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), - CO₂R²⁰ ó CH₂-W-Y donde W es-O- ó -S-; e

Y se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁₋₈), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₆)-, donde el grupo alquilo (C₁₋₈) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -OH, -CN, CF₃, -OCF₃, OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², N(R¹¹)C(O)R¹² Y -C(O)N(R^c)(R¹¹); el grupo cicloalquilo (C₃₋₇) y el resto del grupo cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo,

alquilo (C_{1-6}), $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)OR^{12}$ y $-OR^{12}$; y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C_{1-6}), $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)OR^{12}$ y $-OR^{12}$

Cada R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}) sustituido con halo, cicloalquilo (C_{3-7}), alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4})- que tiene de 3 a 5 átomos y alquiltio (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4})- que tiene de 3 a 5 átomos de carbono;

Cada R^{12} es independientemente alquilo (C_{1-4}) ó cicloalquilo (C_{3-7}), donde el alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi (C_{1-4})-, halo, $-OH$, $-CN$, CF_3 y $-OCF_3$;

R^{13} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_{3-6}), fenilmetilo-, $C(O)R^{16}$ y $-S(O)_2R^{16}$;

R^{14} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, fenilo y fenil-alquilo (C_{1-6})-, donde el grupo alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{12}$, CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $C(O)N(R^c)(R^{11})$; el grupo cicloalquilo (C_{3-7}) su porción cicloalquilica está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo halo, oxo, alquilo (C_{1-6}), $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, OCF_3 y $-OR^{12}$; y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, OCF_3 y OR^{12} ;

R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_{1-8}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), fenilo, fenil-alquilo (C_{1-6})-, piridilo, piridil-alquilo (C_{1-6})-, $-C(O)R^{12}$ y $-SO_2R^{12}$, donde el grupo alquilo (C_{1-8}) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -

OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OCH₂C(O)N(R^C)(R¹¹), -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R^C)(R¹¹); el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-, -OH, -CN, -CF₃, OCF₃, OR¹², -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹²; 6

R¹⁵ es -(CH₂)_tN(R¹⁷)(R¹⁸) donde t es un número entero de 2 a 4 y R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -S- y -N(R¹⁹)-; o

R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -S- y N(R¹⁹)-;

R¹⁹ es H, alquilo (C₁₋₆) o halo-alquilo (C₁₋₆) sustituido;

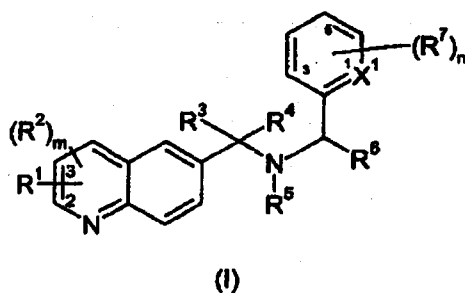
R¹⁶ es alquilo (C₁₋₆), fenilo o fenil-alquilo (C₁₋₄)-, donde el grupo alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, -CN, alcoxi (C₁₋₄)- y alquiltio (C₁₋₄), y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄)-; y

R²⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₆)-, donde el grupo alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -CO₂R¹², -OC(O)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹² y C(O)N(R^C)(R¹¹); el grupo cicloalquilo (C₃₋₇) y la porción

cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, alquilo (C₁-C₆), -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -OR¹² y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -OR¹²;

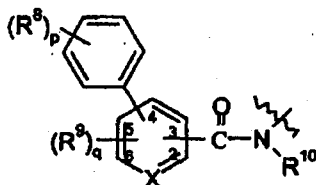
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal.

2. Un compuesto de Fórmula (I)



En donde:

R¹ es un grupo de la fórmula R^{1a} o R^{1b}



y está unido a la posición 2 ó 3 del grupo quinolina de Fórmula (I);

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 0 a 4;

p es un número entero de 0 a 5;

q es un número entero de 0 a 3;

r es un enlace o un número entero de 1 a 3;

X es -N- o C(R^a) donde R^a es H o R⁹

X¹ es -N- o C(R^b) donde R^b es H o R⁷

R², R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH, -CN, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo (C₁-C₄)sustituido-, alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo-, alquiltio (C₁-C₄)-, hidroxialquilo (C₁-C₄)-, alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), C(O)N(R^c)(R¹¹), -N(R¹¹)C(O)R¹², -N(R¹¹)CO₂R¹², -N(R¹¹)S(O)_sR¹², -C(O)R¹², -CO₂R¹², -OC(O)R¹², y -SO₂N(R^c)(R¹¹);

cada R^c es independientemente H o alquilo (C₁-C₄);

s es el número entero 1 ó 2;

v es un número entero de 0 a 2;

cada uno de R³ y R⁴ es H ó se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo;

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)R¹², alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquiltioalquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y -SO₂R¹²,

R⁶ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH y -CN, o

R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo piridilo y fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1

a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto

por alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo-, halo, -OH y -CN, o

R⁶ es alquenilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), CH₂N(R^c)(R¹³), -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -CO₂R²⁰ o -CH₂-W-Y donde W es -O- o -S-; e

Y se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)-, fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₆)-, donde el grupo alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹² y C(O)N(R^c)(R¹¹); el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y la porción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, alquilo (C₁-C₆), -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹² y -OR¹² y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁-C₆), -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹² y -OR¹²;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₂-C₄)- que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y alquiltio (C₁-C₃)-alquilo (C₂-C₄) - que tiene de 3 a 5 átomos de carbono;

cada R¹² es independientemente alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C₁-C₄)-, halo, -OH, -CN, -CF₃ y -OCF₃;

R¹³ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₃-C₆), fenilmetilo-, -C(O)R¹⁶ y -S(O)₂R¹⁶;

R¹⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)-, fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₆)-, donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -CO₂R¹², -OC(O)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R^c)(R¹¹); el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y la porción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

compuesto por halo, oxo, alquilo (C_1-C_6), $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OR^{12}$ y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OR^{12}$;

R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6), fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_6)-, piridilo, piridil-alquilo (C_1-C_6)-, $-C(O)R^{12}$ y $-SO_2R^{12}$, donde el grupo alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $C(O)N(R^c)(R^{11})$; y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_6)-, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, y $-OR^{12}$ ó

R_{15} es $-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$ donde t es un número entero de 2 a 4 y R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por $-O-$, $-S-$ y $-N(R^{19})-$; o

R^{14} y R^{15} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por $-O-$, $-S-$ y $N(R^{19})-$;

R^{19} es H, alquilo (C_1-C_6) o halo-alquilo (C_1-C_6) sustituido;

R^{16} es alquilo (C_1-C_6), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4)-, donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, $-CN$, alcoxi (C_1-C_4)- y alquiltio (C_1-C_4), y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están

opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)-; y

R²⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)-, fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₆)-, donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR₁₂, -C(O)R₁₂, -CO₂R₁₂, -OC(O)R₁₂, -N(R₁₁)C(O)R₁₂ y C(O)N(R_c)(R₁₁); el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y la porción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo, alquilo (C₁-C₆), -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -OR₁₂ y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ y -OR₁₂ una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -C(R^a)- y X¹ es -C(R^b)-; R¹ está unido a la posición 2 del grupo quinolina; cada uno de R^a y R^b es H, la porción -C(O)N(R¹⁰)- en R¹ está unido a la posición 2 o 3 de R¹; y el grupo fenilo que lleva R⁸ que lleva un grupo fenilo o el grupo cicloalquilo (C₄-C₇) está unido a la posición 2 ó 3 de R¹ que no está ocupada por -C(O)N(R¹⁰)-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₄) y -alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro-; y cada R¹² es independientemente alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C₁-C₄)- y halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 en el que p es 1 o 2;

m es 0 ó 1; q es 0 ó 1 y n es 0 ó 1; la porción -C(O)N(R¹⁰)- en R¹ está unido a la posición 3 de R¹, y el grupo fenilo que lleva R⁸ o el grupo cicloalquilo (C₄-C₇) está unido a la posición 2 de R¹; y

cuando m es 1, R² se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, -CH₃ y -CF₃;

cuando q es 1, R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, -CH₃ y -CF₃;

cuando n es 1, R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por halo, -OH, -CN, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo;

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por halo, -OH, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido, alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo, benciloxi-, alquenilo (C₂-C₄) y -S(O)_vR¹²;

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo; y

R⁶ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH y -CN, o

R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo fenilo y la porción

fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, alcoxi (C₁-C₄)-, halo, -OH y -CN, o

R⁶ es -CH₂-W-Y, -CH₂N(R^C)(R¹³), -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) o -CO₂R²⁰ donde R¹³ es fenilmetilo-, -C(O)R¹⁶ o -S(O)₂R¹⁶ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que p es 1 ó 2;

m es 0 ó 1; q es 0 ó 1 y n es 0 ó 1; R¹ es R^{1a} la porción -C(O)N(R¹⁰)- en R¹ está unido a la posición 3 de R¹, y el grupo fenilo que lleva R⁸ está unido a la posición 2 de R¹; y

cuando m es 1, R² se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, -CH₃ y -CF₃;

cuando q es 1, R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, -CH₃ y -CF₃;

cuando n es 1, R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por halo, -OH, -CN, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo;

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por halo, -OH, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido, alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo;

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo; y

R⁶ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, -OH y -CN, o

R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, alcoxi (C₁-C₄)-, halo, -OH y -CN, o

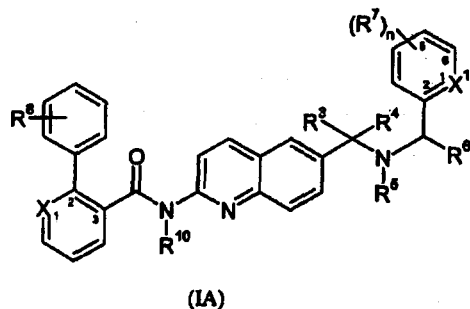
R⁶ es -CH₂-W-Y, CH₂N(R^C)(R¹³), -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) o -CO₂R²⁰ donde R¹³ es fenilmetilo-, -C(O)R¹⁶ ó -S(O)₂R¹⁶ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que n es 0 ó 1, y cuando n es 1, R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, Br,

alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, fluoro-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y fluoro-alcoxi (C₁-C₄)- sustituido; y

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, fluoro-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con fluoro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 de Fórmula (IA)



en la que R⁵ y R¹⁰ son independientemente H o -CH₃;

n es 0 ó 1 y, cuando n es 1; R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, y -CF₃; R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, y -CF₃ y está unido a la posición 4 del anillo de fenilo en la Fórmula (IA); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo y -OH, y R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo; n es 0 ó 1, y, cuando n es 1, R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl, -CF₃, -CH₃, y -OCH₃ y está unido a la posición 5 o 6 del anillo que lleva X¹ en la Fórmula (IA); y R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R^6 es alquilo (C_1-C_8) y n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R^6 es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)- y halo, y R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo; n es 0 y R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)- y $-CF_3$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 11 donde R^6 es piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R^6 es $-CH_2N(R^C)(R^{13})$, $-CH_2-W-Y$ o $-CO_2R^{20}$; R^{13} es $-C(O)R^{16}$; R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo; n es 0; R^8 es $-CF_3$ o alquilo (C_1-C_4) y está unido a la posición 4 del anillo de fenilo; R^{16} es alquilo (C_1-C_6); W es O; Y se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_1-C_6), fenilo y fenilmetilo-, donde el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilmetilo de Y están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C_1-C_4) y $-CF_3$; y R^{20} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, $-OH$ y $-C(O)R^{12}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R^6 es $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$; y R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 donde n es 0; R^{14} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)-, fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_6)-, donde el grupo alquilo (C_1-C_6) de R^{14} está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, -OH, -CF₃, -OCF₃ y -OR¹²; el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y la porción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo de R^{14} están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, oxo, alquilo (C_1-C_4), -OH, -OCF₃ y -OR¹²; y grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo de R^{14} están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-, -OH, -CF₃, -OCF₃ y -OR¹²;

R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)-, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_6)-, piridilo, piridil-alquilo (C_1-C_6)-, -C(O)R¹² y -SO₂R¹², donde el grupo alquilo (C_1-C_8) de R^{15} está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, oxo, -OH, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OCH₂C(O)N(R^c)(R¹¹), -C(O)OR¹², y -OR¹²; y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo de R^{15} están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹²; o

R^{15} es -(CH₂)_tN(R¹⁷)(R¹⁸) donde t es un número entero de 2 a 4 y R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -S- y -N(R¹⁹)-; o

R^{14} y R^{15} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente

350
350

sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -S- y N(R¹⁹)-; y

R¹⁹ es H, alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆) sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 14 y 15 donde n es 0; R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y -CF₃;

R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por
F y Cl;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆)-, fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₆)-, piridilo, piridil-alquilo (C₁-C₆)-,

donde el grupo alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por

F, Cl, oxo, -OH, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR₁₂ y el grupo fenilo y la porción fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR₁₂; o

R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -S- y N(R¹⁹)- donde R¹⁹ es alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con F-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 a 16 donde R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de F;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₆)-, piridilo, piridil-alquilo (C₁-C₆)-,

donde el grupo alquilo (C₁-C₈) de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, oxo, -OH, -OCF₃, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR₁₂ y

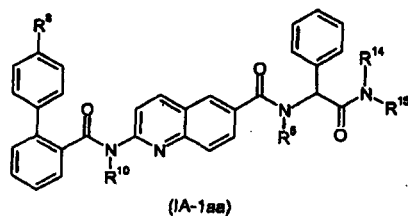
la porción fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, -OH, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹²; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 a 17 donde R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₄);

R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄)-, fenil-alquilo (C₁-C₄)- y piridil-alquilo (C₁-C₄)-,

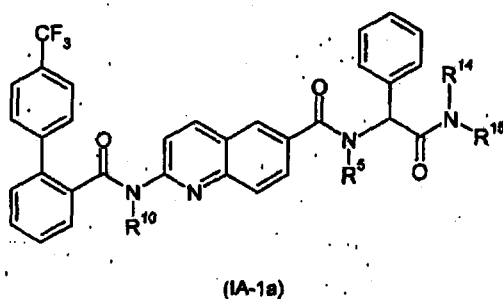
donde el grupo alquilo (C₁-C₈) de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, oxo, -OH y -C(O)OR¹² y la porción fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F, Cl, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-, -OH, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de Fórmula (IA-1aa)



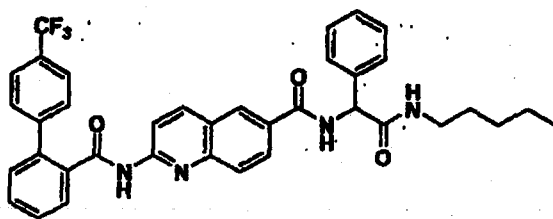
en la que R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por $-CF_3$, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), benciloxi, alquenilo (C_2-C_4) y $-S(O)_vR^{12}$ donde v es 0 ó 2 y R^{12} es alquilo (C_1-C_4); R^5 y R^{10} son independientemente H o $-CH_3$; R^{14} es H, $-CH_3$ ó $-C_2H_5$ y R^{15} es H, alquilo (C_1-C_8), bencilo o 4-F-bencilo-, donde el grupo alquilo (C_1-C_8) de R^{15} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F y $-C(O)OR^{12}$ donde R^{12} es alquilo (C_1-C_4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19 de Fórmula (IA-1a)



donde R^{15} es H o alquilo (C_1-C_6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

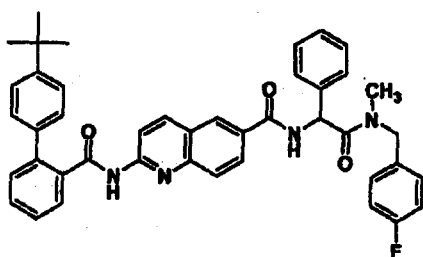
21. El compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de fórmula {[{(4-fluorobencil)metil-carbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butil-bifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

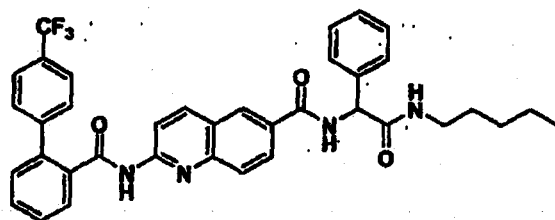
25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de 15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. La composición de la reivindicación 25 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional, siendo dicho agente farmacéutico adicional un agente antihipertensivo, un agente anti-inflamatorio, un agente de disminución de lípidos, un agente de disminución de colesterol, un agente antidiabetes o un agente anti-obesidad.

27. Un procedimiento para tratar la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

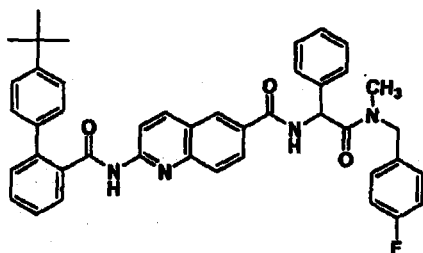
28. Un procedimiento de tratamiento de la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula

354



ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

29. Un procedimiento de tratamiento de la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula



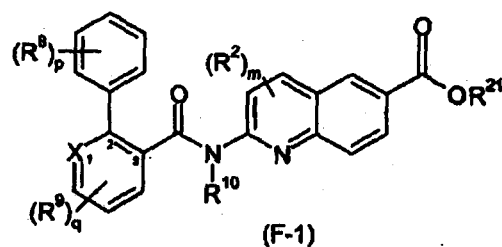
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El procedimiento de la reivindicación 27, 28 o 29 donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable se administra en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional.

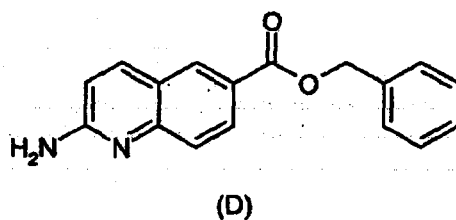
31. El procedimiento de la reivindicación 30 donde dicho agente farmacéutico adicional es un agente anti-obesidad.

32. Un compuesto de Fórmula (F-1)

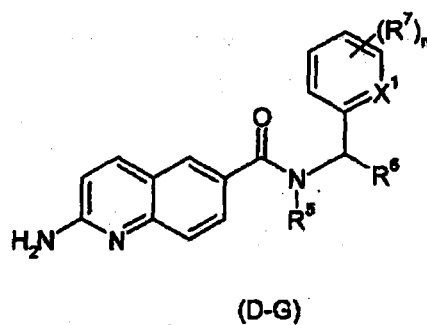
355



donde R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , X , m , p y q son como se han definido en la reivindicación 1 y $-OR^{21}$ es un grupo saliente que puede desplazarse con $-OH$ en condiciones de hidrólisis catalizada con ácido o base o $-OR^{21}$ es $-OH$; o una sal del compuesto donde $-OR^{21}$ es $-OH$; o de Fórmula (D)

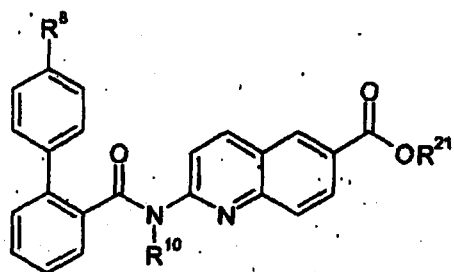


o de Fórmula (D-G)



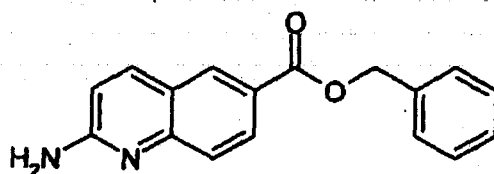
donde R^5 , R^6 , R^7 , X^1 y n son como se han definido en la reivindicación 1.

33. El compuesto de la reivindicación 32 de Fórmula (F-1')



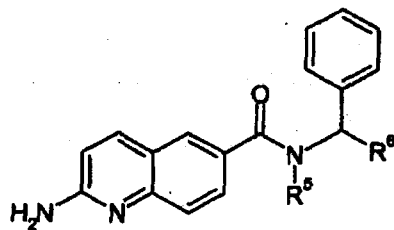
(F-1')

donde R^8 es $-CF_3$ o alquilo (C_1-C_4) y R^{21} es H, alquilo (C_1-C_4) o bencilo o R^{21} es H;
o una sal del compuesto donde R^{21} es H;
o de Fórmula (D)



(D)

o de Fórmula (D-G1)



(D-G₁)

donde R^6 es alquilo (C_1-C_8), 2-piridilo o $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ donde R^{14} es H, $-CH_3$ o $-(C_2H_5)$ y R^{15} es alquilo (C_1-C_8), bencilo o 4-fluorobencilo.

34. El compuesto {[4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil}amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06 074303

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **570** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2006** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

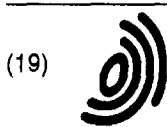
LEY EXPIRA EL **01 DE MARZO DE 2007**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 099 701 A1

358
(D1)
358

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
16.05.2001 Bulletin 2001/20

(21) Application number: 00309947.0

(22) Date of filing: 09.11.2000

(51) Int Cl.7: **C07D 401/14, C07D 401/12,
C07D 215/54, C07D 409/12,
C07D 405/14, A61K 31/47,
A61K 31/4709, A61P 3/04,
A61P 9/10**

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 10.11.1999 US 164803 P
11.08.2000 US 224956 P

(71) Applicant: **Pfizer Products Inc.**
Groton, Connecticut 06340 (US)

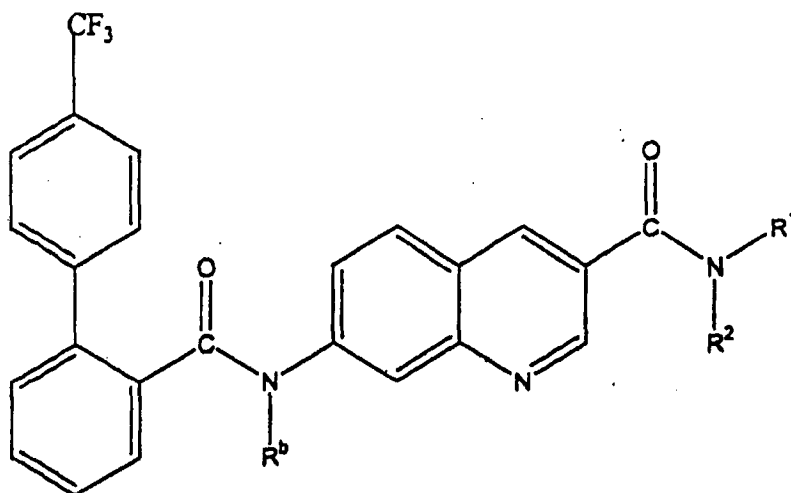
(72) Inventors:
• **Bertino, Peter, Pfizer Global Research
Groton, Connecticut 06340 (US)**

• **Hamanaka, Ernest Seiichi,
Pfizer Global Research
Groton, Connecticut 06340 (US)**
• **Ruggeri, Roger Benjamin,
Pfizer Global Research
Groton, Connecticut 06340 (US)**
• **Wilson, Douglas Paul, Pfizer Global Research
Groton, Connecticut 06340 (US)**

(74) Representative: **McMunn, Watson Palmer et al
Pfizer Limited
Patents Department
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)**

(54) **7-[(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)amino]-quinoline-3-carboxylic acid amides, and methods of inhibiting the secretion of apolipoprotein B**

(57) This invention relates to compounds of Formula I

**I**

that inhibit the secretion of apolipoprotein B, to pharmaceutical compositions comprising the compounds, and to methods of treating and/or preventing atherosclerosis, obesity, diabetes, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia, pancreatitis, myocardial infarction, stroke, restenosis, or Syndrome X. This invention also relates to methods of reducing the secretion of apolipoprotein B and/or inhibiting microsomal triglyceride transfer protein.

EP 1 099 701 A1

1-2 hours post-dose.

[0564] Fecal specimens are collected daily over approximately 24 hours (± 1 hr) beginning on Day 2 and terminating on Day 16. The fecal specimens so collected are frozen and stored at -26°C to -20°C and then analyzed for fecal fat content.

5 [0565] An adaptation of the method of Freidner, et al., *Clin. Chem. Acta*, **18**: 345-349 (1967) is employed for the gravimetric determination of fecal fat content. Modifications of the original procedure are as follows: (1) the 5 g fecal fat sample is weighed into a tared 50 ml centrifuge tube, rather than weighing the tube before and after the sample is added, and (2) for shaking, the tubes are placed horizontally on a flatbed shaker rather than being placed upright in a paint can on a paint shaker.

10 [0566] The required number of crystallizing dishes (three per sample) are weighed (to 0.0001 g accuracy). Each fecal sample is thawed overnight at room temperature and then thoroughly mixed to homogeneity by manipulation through the plastic bag. The sample is then flattened in the bag to approximately 1 cm thickness and divided into rectangles about 2 cm x 3 cm. Three aliquots (approximately 5 g each) are taken from various sections of the total sample and each is transferred to a tared 50 ml centrifuge tube. Each aliquot was weighed (to 0.01 accuracy), approx-
15 imately 10 g of glass beads and 10 ml of 0.4% amyl alcohol in absolute ethanol are added to each tube, and the tubes are shaken horizontally for 12 minutes at high speed on a flatbed shaker. The samples are acidified with 3 ml of 2N HCl, and 30 ml of petroleum ether is added. The tubes are shaken as above for 2 minutes and then centrifuged at 1,000 rpm for 5 minutes to separate the phases. A 25 ml aliquot of the petroleum ether layer from each tube is transferred to a pre-weighed crystallizing dish. An additional 25 ml of petroleum ether is added to each tube and the tubes are
20 shaken 1-2 minutes and centrifuged as above. Once more, 25 ml of the petroleum ether layer is transferred to the appropriate crystallizing dish. This step is repeated. The crystallizing dishes are covered with tissue paper and left overnight in a fume hood to allow for evaporation. The following morning, the crystallizing dishes + dry residue are weighed to 0.0001 g accuracy.

[0567] The calculations of fecal fat are carried out as follows:

25 sample wt. = S
residue wt. (R) = (crystallizing dish + residue) - (empty crystallizing dish)
fecal fat (F) = R/S (units are grams fat/gram wet weight)
total fat = F x total grams of bulk feces
30

Reduction of Food Intake Assay

[0568] The utility of apo B secretion/MTP inhibitors in the reduction of food intake according to the practice of the methods of the invention is demonstrated according to the following protocol.

35 [0569] Healthy, young adult (1-2 years of age) male beagles (Marshall Farms, North Rose, New York, NY 14516) weighing 11.45-12.45 kg at the start of the treatment period are employed as test subjects.

[0570] The test compound is provided as a water-soluble powder. The dosing solution, administered by oral gavage, is provided employing a 0.025 M citrate buffer (approx. pH 3) prepared using anhydrous citric acid (0.4 g/ml) and anhydrous sodium citrate (0.1 g/ml) as the test vehicle. The dosing solution is prepared at 0.5 mg/ml activity so that 1
40 ml is delivered per kg body weight. Following a fourteen day acclimation period, a sixteen day evaluation study is effected.

[0571] The study consists of one group of animals containing five dogs. On Days 0 and 5-12, each dog receives the dosing solution administered as a single dose at Time 0 on each dosing day via a feeding tube. This is followed by a 10 ml water rinse to ensure total delivery of dosing solution. Each test animal is permitted *ad libitum* access to water and Pedigree Mealtime® (Kal Kan Foods, Inc., Vernon, CA) dry food each day during the study and approximately 1-2
45 hours post-dose.

[0572] Reduction in food intake is quantitated by weighing individual food bowls each day prior to feeding at the end of each 24 hour consumption period. The difference between the weight of the empty bowl prior to feeding and the weight of the amount of food remaining in the bowl at the end of the 24 hour consumption period represents the reduction
50 in food intake attributable to the test compound.

Claims

55 1. A compound of Formula I

360

~~360~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Carlos Olarte

ASUNTO	Radicación	06-74303
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	480
	Oficio	07691
	Folios	005

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/IB2005/000167</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>24 de Enero de 2005</u>		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 118 a 299 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 336 a 356 (radicado en 29.09.2008)
- 1.3. Prioridad: US 60/541.678 de 4 de Febrero de 2004.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "COMPUESTOS DE QUINOLINA SUSTITUIDOS", folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-24, 32-34: Compuestos derivados de la fórmula (I).
Reivindicaciones 25 -26: Una composición farmacéutica que los contiene.
Reivindicaciones 27-31: Métodos de tratamiento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos de quinolina alternativos para tratar o prevenir la obesidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), composiciones que los contienen y métodos de tratamiento.

- La invención se catalogó en la categoría C07D401/12, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

- Las reivindicaciones 27 a 31 presentan métodos de tratamiento. Según la decisión 486 los métodos de tratamiento no son patentables.
- Por lo anterior las reivindicaciones 27 a 31 no pueden ser patentadas.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 4 de Febrero de 2004.

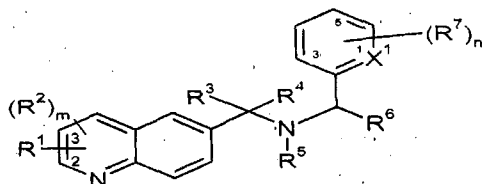
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP1099701	7- not (4'-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)amino -quinoline-3-carboxylic acid amides, and methods of inhibiting the secretion of apolipoprotein B	2001-05-16

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

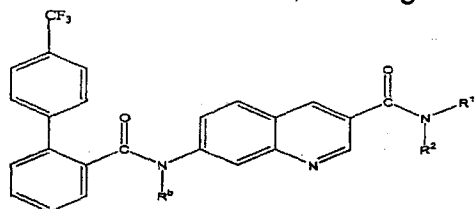
5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan compuestos derivados de (I) como se observa a continuación.



Donde R3 y R4 pueden ser H o formar en conjunto un carbonilo; R7 puede ser piridilo, fenilo y otros, opcionalmente sustituidos.

- El estado de la técnica representado por D1, presenta compuestos de estructura similar, según se observa a continuación.



- La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona diferentes opciones para el sustituyente del fenilo unido al carbonilo, pero estas no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo útiles para el tratamiento o prevención de la obesidad.
- El problema técnico se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las sustituciones del grupo fenilo reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.
- Adicionalmente, no se presentan resultados que evidencian la ventaja sobre el estado de la técnica, por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1099701	1 y dependientes (2-26, 32-34)	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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
10 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.2204	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---