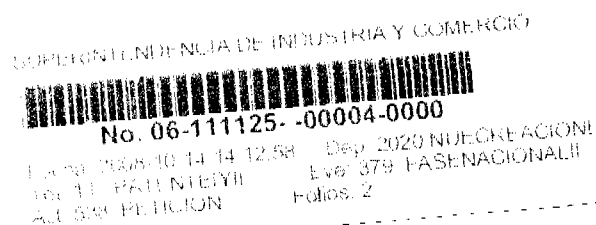


CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA



Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **06.111.125**

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT
Entrada en Fase Nacional, para:

**"DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINA Y UN PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR LOS MISMOS"**

Solicitante: **MINUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO II)

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. **08-80561** de **Octubre 9** de **2008**, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C. S. J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 610 7420

Bogotá,
MCA/gcb/P1409 (6079-FNPCT)

702
900

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-111125-00004-0000

Fecha: 2008-10-14 14:12:58 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tit: 11 PATENTE IYU Evt: 079 FASE NACIONAL II
Act: 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 80,561
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANDS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3087206	09/10/2008	8,056,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-111125

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **595** DE

FECHA **29 DE AGOSTO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **26 DE NOVIEMBRE DE 2008**

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

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

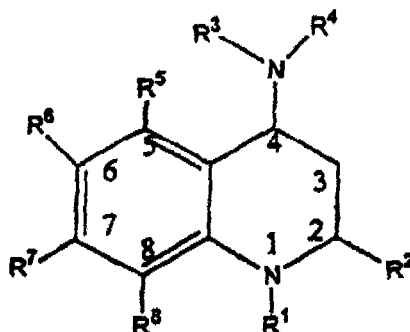


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 215/42, A61K 31/47, C07D 221/16, 215/46, 417/12, 413/12		(11) International Publication Number: WO 00/17165
A1		(43) International Publication Date: 30 March 2000 (30.03.00)
(21) International Application Number: PCT/IB99/01534		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 10 September 1999 (10.09.99)		
(30) Priority Data: 60/100,927 17 September 1998 (17.09.98) US		
(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).		
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DENINNO, Michael, Paul [US/US]; 9 Hermitage Drive, Gales Ferry, CT 06335 (US). MAGNUS-ARYITEY, George, Tetteh [US/US]; 18 Meetinghouse Lane, Ledyard, CT 06339 (US). RUGGERI, Roger, Benjamin [US/US]; 53 Twin Lakes Drive, Waterford, CT 06385 (US). WESTER, Ronald, Thure [US/US]; 48 Seabury Avenue, Ledyard, CT 06339 (US).		
(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB).		

Published
With international search report.

(54) Title: 4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES AS CETP INHIBITORS



(I)

(57) Abstract

Cholesteryl ester transfer protein inhibitors, of the Formula (I), prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as LDL-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are exacerbated by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in some mammals, including humans.

R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

R^4 is formyl;

R^6 is trifluoromethyl; and

R^7 is H;

5 b. Y is n-propyl;

R^2 is cyclopropyl;

R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

R^4 is formyl;

R^6 is trifluoromethyl; and

10 R^7 is H;

c. Y is tert-butyl;

R^2 is cyclopropyl;

R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

R^4 is acetyl;

15 R^6 is trifluoromethyl; and

R^7 is H;

d. Y is isopropyl;

R^2 is ethyl;

R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

20 R^4 is acetyl;

R^6 is trifluoromethyl; and

R^7 is H;

e. Y is ethyl;

R^2 is methyl;

25 R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

R^4 is acetyl;

R^6 is trifluoromethyl; and

R^7 is H;

f. Y is isopropyl;

30 R^2 is cyclopropyl;

R^3 is 3,5-bis-trifluoromethylphenylmethyl;

R^4 is carbamoyl;

C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

The following paragraphs describe exemplary ring(s) for the generic ring descriptions contained herein.

5 Exemplary five to six membered aromatic rings optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur include phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

10 Exemplary partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered rings optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and phenyl. Further exemplary five membered rings include 2H-pyrrolyl, 3H-pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, 15 pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3,4-oxatriazolyl, 1,2,3,5-oxatriazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl and 1,3-oxathiolyl.

20 Further exemplary six membered rings include 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl and 1,3,5,2-oxadiazinyl.

Further exemplary seven membered rings include azepinyl, oxepinyl, and thiepinyl.

Further exemplary eight membered rings include cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

30 Exemplary bicyclic rings consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five or six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen include indolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-isoindolyl,

cis-4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ureido]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester MS m/z 602.2 (M^+); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

Example 75

- 5 cis-4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ureido]-2-methoxymethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester MS m/z 616.2 ($M^+ + 1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).

Example 76

- 10 cis-4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ureido]-2-cyclobutyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid propyl ester MS m/z 626.1 ($M^+ + 1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (m, 3H), 4.1 (m, 4H), 7.5 (s, 2H), 7.8 (s, 3H).

Example 77

- 15 cis-4-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. To a solution of *cis*-4-amino-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (150 mg, 0.50 mmol) and 3,5-bis-trifluoromethylphenylacetic acid (138 mg, 0.51 mmol) in 1.5 ml anhydrous dichloromethane was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (192 mg, 0.66 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 50 ml ethyl acetate and was washed with 0.1N HCl (2 x 10 mL), 0.1N NaOH (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated, and the residue was chromatographed using 20:1 hexanes:ethyl acetate. The title compound crystallized out of the combined fractions (129 mg, 46%). mp 157-9°C; MS m/z 549 ($M^+ + 1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.07 (d, 3H), 7.70-7.78 (m, 3H).

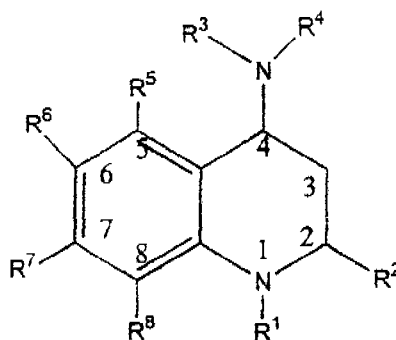
- 25 Example 78 and Example 79

cis-4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-3-(2-chloro-ethyl)-ureido]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and: cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

- 30 A solution of *cis*-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6,7-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (105 mg, 0.20 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) was cooled in an ice water bath as 2-chloroethyl isocyanate

CLAIMS

1. A compound of the Formula I



Formula I

- 5 prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;
wherein R¹ is Y, W-X or W-Y;
wherein W is a carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl or sulfonyl;
X is -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y or -N(Y)₂;
- 10 wherein Y for each occurrence is independently Z or a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to ten membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently
- 15 with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with Z;
- wherein Z is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to
- 20 eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;
- 25 wherein said Z substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆) alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-

C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino wherein said (C₁-C₆)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, said (C₁-C₆)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R² is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-substituted with oxo; or said R² is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said R² ring is optionally attached through (C₁-C₄)alkyl;

wherein said R² ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆) alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino wherein said (C₁-C₆)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, oxo or (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl;

R³ is hydrogen or Q;

wherein Q is a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons, other than the connecting carbon, may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V;

wherein V is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected

wherein said V substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarboxamoyl, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₂-C₆)alkenyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, said (C₁-C₆)alkyl or (C₂-C₆)alkenyl substituents are also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^4 is cyano, formyl, W^1Q^1 , W^1V^1 , (C₁-C₄)alkyleneV¹ or V²;

wherein W¹ is carbonyl, thiocarbonyl, SO or SO₂,

wherein Q¹ a fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated one to six membered straight or branched carbon chain wherein the carbons may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen and said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with V¹;

wherein V¹ is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered ring optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said V¹ substituent is optionally mono-, di-, tri-, or tetra-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, oxo, amino, nitro,

cyano, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino wherein said (C₁-C₆)alkyl substituent is optionally mono-substituted with oxo, said (C₁-C₆)alkyl substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

5 wherein V² is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to seven membered ring containing one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein said V² substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₂)alkoxy, hydroxy, or oxo wherein said (C₁-C₂)alkyl optionally has from one to five fluorines; and

10 wherein R⁴ does not include oxycarbonyl linked directly to the C⁴ nitrogen; wherein either R³ must contain V or R⁴ must contain V¹;

R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, a bond, nitro or halo wherein said bond is substituted with T or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated (C₁-C₁₂) straight or branched carbon chain wherein carbon may
15 optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein said carbon atoms are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo, said sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo, said nitrogen is optionally mono- or di-
20 substituted with oxo, and said carbon chain is optionally mono-substituted with T;

wherein T is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to twelve membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered
25 rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

wherein said T substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or
30 di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino wherein said (C₁-C₆)alkyl substituent is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, amino, nitro, cyano, oxo, carboxy, (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-

908

908

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO.

ASUNTO	Radicación	06111125
	Trámite	002
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	011

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/JP2005/006894
Fecha de Presentación Internal.	01-04-2005

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

<u>Descripción:</u>	Folios: 332 a 720 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 836 a 856 Modificado en fase internacional

<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 721 a 795 (como se radicó inicialmente)
--------------------------	---

<u>Prioridad:</u>	Folio 1 (02-04-2004 , JP2004-109550)
-------------------	---------------------------------------

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Derivados de tetrahydroquinolina y un procedimiento para preparar los mismos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-4-amina.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que posean actividad inhibitoria contra la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-4-amina, su procedimientos de preparación , sus intermediarios y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/475, C07C471/04, A61P5/44.. CO07D491/04 A61K31/47, A61P3/06.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

- En la descripción se encuentran fórmulas y tablas incompletas (Ver folios 464-465, 690 páginas 133-134,359)

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

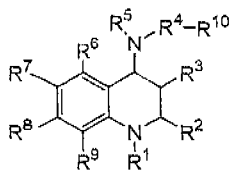
Las reivindicaciones 1-13 carecen de concisión por las siguientes razones:

- Existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para los radicales R¹ a R¹⁰ de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados.
- Cuando se encuentran términos como por ejemplo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanilo opcionalmente sustituido, un grupo alquileo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoilo sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido entre otros. No se define el número de átomos de carbono que los conforman, ni los posibles sustituyentes que pueden tener.
- Un grupo heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o no saturado el cual esta opcionalmente sustituido, un anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. No se definen el número de átomos de carbono o miembros que los conforman ni tampoco los sustituyentes que los conforman.

Para este punto este Despacho propone las siguientes sugerencias al solicitante :

Eliminar las reivindicaciones 1-8

Tomar como reivindicación 1 la reivindicación 9 y definirla como:



Un compuesto de fórmula I en donde:

R1 es un grupo alcoxi(C1-10) carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi(C1-10), fenilo opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, acetoxi, piperidinilo opcionalmente sustituido por (carboxi, carboxialquilo (C1-10)), carboxi, cicloalquilo(C3-10) opcionalmente sustituido por carboxi, alcoxi(C1-10) carbonilo; cicloalcoxi(C3-10)carbonilo opcionalmente sustituido por carboxi; pirrolidiniloxi-carbonil opcionalmente sustituido por carboxi; alcanoil(C1-10) sustituido por piperidinilo (opcionalmente sustituido por carboxi, carboxialquilo(C1-10)),carboxi; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por carboxi.

R2 es un grupo alquilo(C1-10).

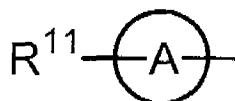
R3 es un átomo de hidrógeno.

R4 es un grupo alquileo(C1-6).

408

~~810~~

R10 es un grupo fenilo o piridilo sustituido de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de ciano; halógeno; amino ; mono o dialquil(C1-10) amino ; un grupo alquilo(C1-10) opcionalmente sustituido por halógeno; un grupo alcoxilo(C1-10); un grupo hidroxilo.



R5 es un grupo de la fórmula ————, en donde:

A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidro pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo o un grupo dihidro pirazinilo.

R11 definirla igual a como esta en la reivindicación 9 (Ver folios 763 a 766) , teniendo en cuenta que se deben definir el número de átomos de carbono en los radicales que no se encuentran especificados.

R6, R9 y R8 son hidrógeno.

R7 es halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; un grupo alcoxi (C1-10) ; un grupo mono o dialquil(C1-10)amino.

ó una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Eliminar la reivindicación 10

Tomar como reivindicación 2 lo que se reclama en la reivindicación 11.

Eliminar las reivindicaciones 12 y 13.

Tomar como reivindicación 3 lo que se reclama en la reivindicación 14
Tomar como reivindicación 4, lo que se reclama en la reivindicación 15.
Tomar como reivindicación 5 lo que se reclama en la reivindicación 16.
Tomar como reivindicación 6 lo que se reclama en la reivindicación 17
Tomar como reivindicación 7 lo que se reclama en la reivindicación 18
Tomar como reivindicación 8 lo que se reclama en la reivindicación 19
Tomar como reivindicación 9 lo que se reclama en la reivindicación 24

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se aclara que, de acuerdo al Art 25 D486 las reivindicaciones 1-24 carecen de unidad de invención a posteriori , ya que los compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-4-amina no cumplen con los requisitos de patentabilidad (novedad y nivel inventivo) a la luz del documento D1 . Además de lo anterior los compuestos de fórmula XIIIa y XIIIb no se pueden considerar que guarden un único concepto común inventivo con el primer grupo ya que estos no se encuentran directamente relacionados con la producción de los compuestos de fórmula I sino con la obtención de otros compuestos diferentes .

Por lo tanto se distinguen los siguientes grupos:

1. Compuestos de fórmula I, procedimiento para prepararlos y el intermediario de fórmula II . Reivindicaciones 1-19 y 24 .

911

2. Compuestos de fórmula XIII-a XIIIb y proceso para prepararlos reivindicaciones 20-23.

Se recomienda al solicitante realizar las modificaciones correspondientes .

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

Se aclara que, de acuerdo al Art 20 literal d) el método de tratamiento de la reivindicación 25 , no es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, la aplicación del compuesto de fórmula I de la reivindicación 26 corresponde a un uso del mismo el cual no es patentable .

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 02-04-2004, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0017165	4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED - 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES AS CEPT INHIBITORS.	12-05-1964

Análisis de patentabilidad

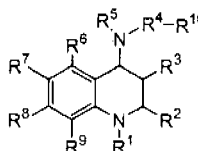
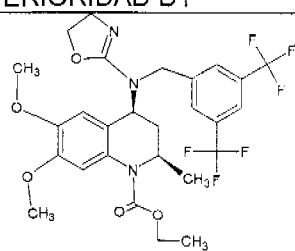
Para el grupo inventivo 1

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 dice "Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula I

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra:

D1 (folios 904 a 907A), enseña compuestos derivados 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-4-amina los cuales poseen actividad inhibitoria contra la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP).

SOLICITUD		ANTERIORIDAD D1	
	R1 es alcoxi carbonilo (etoxicarbonil)	✓	 Ejemplo 79 (folio 905A, página 96, líneas 27 a
	R2 es un grupo alquilo (metilo)	✓	
	R3 es hidrógeno.	✓	
	R4 es un grupo alquileo (metileno)	✓	
	R10 es un anillo aromático opcionalmente sustituido [3,5-bis (trifluorometil) fenil]	✓	

970

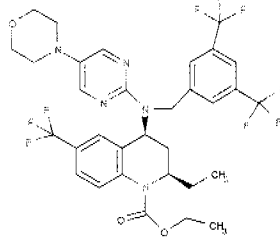
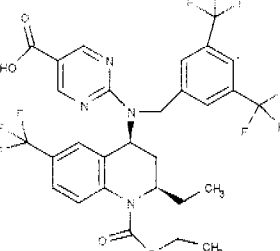
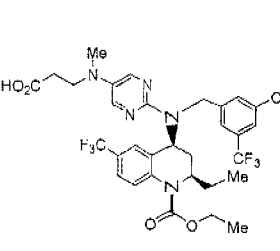
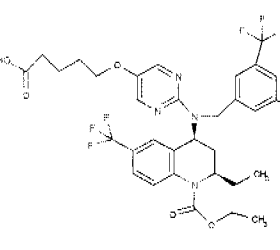
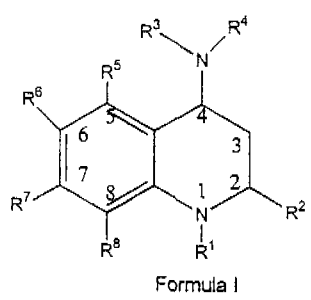
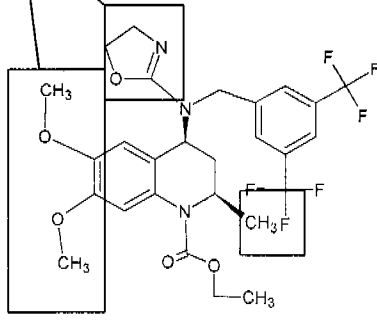
R5 es heterociclo monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno (4,5-dihidro – 2 oxazolil)	✓	29).
R6 es hidrógeno	✓	
R7 es y R8 son un grupo alcoxilo (metoxilo).	✓	

Que D1 ya divulga un compuesto específico que cae dentro del alcance de la fórmula I de la actual solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, los compuestos reclamados y ya divulgados, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen no son nuevos.

Nivel inventivo (artículo18 D486)

Para el grupo inventivo 1

La reivindicación 7 dice . Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R5 es un anillo seleccionado de acuerdo a los folios (748 a 749)

SOLICITUD	D1
 Compuesto 1  compuesto 16  compuesto 127  compuesto 198	 Formula I Diferencia con la actual solicitud 

El documento del estado de la técnica más cercano es D1.

Los ejemplos específicos de la solicitud se diferencian con respecto al ejemplo específico de D1 en que la posición 7 se encuentra insustituida , la posición 6 se encuentra sustituida por un grupo CF3 , el grupo amino se encuentra sustituido por otros grupos heterocíclicos los cuales se encuentran siempre sustituidos (Ver folios (748 a 749) y la posición 2 se encuentra sustituida por un grupo etilo

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las compuestos reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar una mayor actividad inhibitoria contra la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP) en comparación con los compuestos del estado de la técnica más cercano.

Al revisar los datos aportados por el solicitante en el folio 138, encontramos que no hay una evidencia técnica que demuestre que los compuestos actualmente reclamados presenten una mejor actividad o alguna ventaja técnica con respecto a al compuesto similar estructuralmente como es el divulgado en D1 (Ejemplo 79).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-4-amina los cuales poseen actividad inhibitoria contra la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP), alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

D1 además divulga que la posición 6 (equivalente a R7 en la actual solicitud puede ser un grupo trifluorometilo, Ver folio 904A, página 11, línea 3) , la posición 7 (equivalente al radical R8 en la actual solicitud puede ser hidrógeno, Ver folio 904A, página 11, línea 4), la posición 2 (equivalente a R2 en la actual solicitud puede ser etilo, Ver folio 904A, página 11, línea 18) y que el grupo amino puede estar sustituido por un grupo heterocíclico (cuando en las reivindicación 1 se define a R4 como V2 (Ver folio 907, página 102, línea 16 y V2 se define como un anillo de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno el cual puede estar sustituido (Ver folio 907A, página 103, líneas 4 a 9) ; si miramos la descripción entre los anillos se encuentran pirimidilo, piridinilo, triazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tiazolilo, imidazol (Ver folio 905 , página 33, líneas 9-21)

Para el Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1) hubiera sugerido modificar los sustituyentes en el anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-4-amina (Según lo divulgado en los ejemplos de D1) por los sustituyentes reclamados en los ejemplos específicos en la actual solicitud (ya que D1 también lo sugiere) para obtener más compuestos con la misma actividad .

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 7-17 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Los compuestos intermedarios de fórmula II (reivindicación 19) no se consideran inventivos porque el producto final obtenido no es inventivo.

Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0017165	1-6, 24 7-19	Novedad Nivel inventivo

972

914

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.



JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 de mayo 2006

CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
----------------------	---