

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054436- -00004-0000

Fecha: 2009-10-15 17:08:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2".-
Clase C07C 237/08.-Expediente número 09-054.436.-

1. Me refiero al Oficio No. **9639** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 21 de Agosto de 2009.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 16, 17, 18 y 25, esta última se ha reenumerado como la nueva reivindicación número 19. En consecuencia, este juego de reivindicaciones deberá ser estudiada junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibos números 09-77.203, que acredita el pago de la tasa mencionada;
y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 19 reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 77,203
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054436- -00004-0000

Fecha: 2009-10-15 17:08:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			76955	13/10/2009	8,133,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4

1

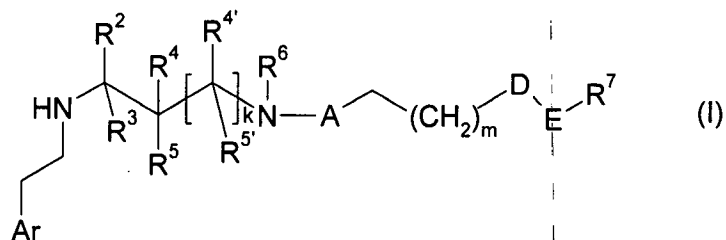
2

3

4

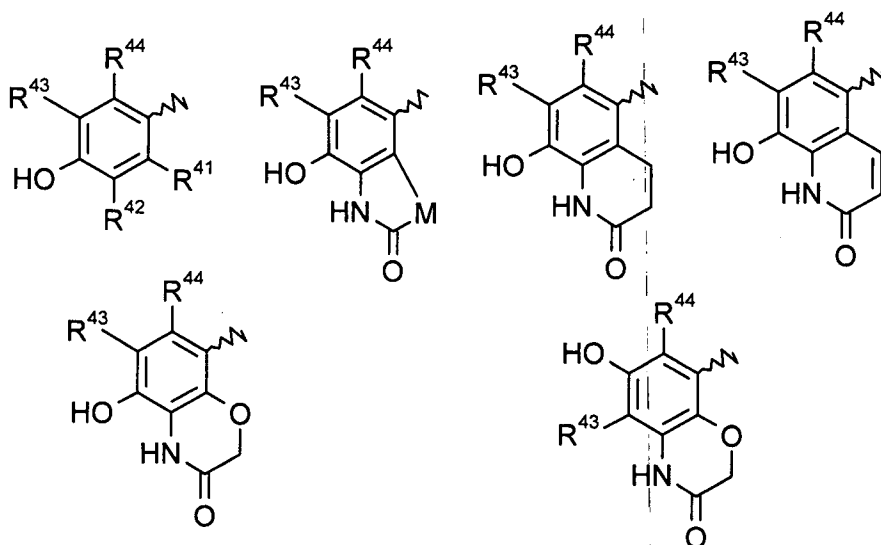
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

Ar es



cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ es, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

A es CH_2 , $C(O)$ o $S(O)_2$;

D es oxígeno, azufre o NR^8 ;

E es un enlace, $CR^{63}R^{64}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}$ o

$CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}CR^{69}R^{70}$;

R^{63} y R^{64} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} alquil; y cuando D es oxígeno

R^{63} y R^{64} también pueden ser fluoro;

R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} son, independientemente, hidrógeno, fluoro o C_{1-4} alquil;

k es 0 ó 1;

m es un número entero desde 0 a 3;

R^6 es un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$, o R^6 es C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{58}R^{59}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{60});

5 X y Z son, independientemente, un grupo C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometil, amino (NH_2), (di)- C_{1-6} alquilamino, (di)- C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{1-6} alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) o (di)- C_{1-6} alquilaminosulfonil;

p y q son, independientemente, 0 ó 1;

10 Y es un enlace, oxígeno, azufre, CH_2 , $C(O)$ o NR^9 ; a condición de que cuando p es 0, Y no es azufre;

M es $C(O)$, NR^{51} o $CR^{52}R^{53}$; pero cuando R^6 es C_{1-6} alquil entonces M no es CH_2 o NR^{51} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

15 R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^{10} es hidrógeno, o un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil, C_{1-6} alcoxycarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-6} alcoxi;

25 R^7 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{26}R^{27}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{2-4} alquénil, C_{2-4} alquínil, ciano, C_{1-6} alcoxycarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-6} alquil- R^{34} , o un fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente

sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o -NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R⁵⁸ y R⁵⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁰ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilen-NR³¹R³²;

R³¹ y R³² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R³³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilen-NR³⁷R³⁸;

R³⁴ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado;

R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁷ y R³⁸ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R⁶⁰ es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por C(O)(C₁₋₆ alquil)), oxígeno o azufre; el anillo R⁶⁰ siendo opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, y átomos de carbono del anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, NR⁶¹R⁶², OC(O)(C₁₋₆ alquil o C₃₋₁₂ cicloalquil);

R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -S(O)_vR⁴⁵, -NR⁴⁶S(O)_wR⁴⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, -

NR⁵⁵C(O)R⁵⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilcarbonil o C₁₋₆ alcoxicarbonil;

R⁴² también puede ser CH₂OH, NHC(O)H, NHS(O)₂R⁵⁴ o NHS(O)₂NR⁵⁶R⁵⁷;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³,

R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² son, independientemente C₁₋₆ alquil; y R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹,

R²⁰, R²¹, R²³, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² también puede

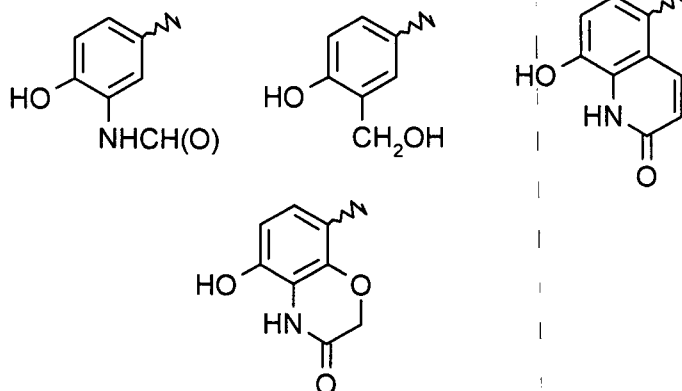
ser hidrógeno; y,

r y v pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2;

s, t y w son todos 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde Ar es:



3. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2 donde A es C(O).
4. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 ó 3 donde k es 0.
5. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde m es 1.
6. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 donde D es oxígeno, NH o N(C₁₋₄ alquil).
7. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde E es CH₂CH₂.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R², R³, R⁴ y R⁵, y si están presentes, R^{4'} y R^{5'}, son todos hidrógeno.
9. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R⁶ es a C₃₋₁₂ cicloalquil es insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej. uno, dos o tres) sustituyentes

seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxi, OC(O)(C₁₋₆ alquil)).

10. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
5 reivindicaciones precedentes donde R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰ donde: p y q
son ambos 0; Y es un enlace y R¹⁰ es un sistema de anillos de 3 a 12 miembros
saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo
seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo
opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxi, -
10 S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi,
C₁₋₆ alquilcarbonil, C₁₋₆ alcoxicarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7
miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un
heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de
anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno,
15 trifluorometil, hidroxi, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ o C₁₋₆ alcoxi; R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷,
R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno independientemente representan hidrógeno o
C₁₋₆ alquil; y r, s y t son todos 2.
11. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
20 reivindicaciones precedentes donde R⁷ es un sistema de anillos aromático o
heteroaromático de 6 a 10 miembros insustituido u opcionalmente sustituido por
uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,
trifluorometil, hidroxil, carboxil, C₁₋₄ alquil (opcionalmente sustituido por -
NR²⁴R²⁵), C₁₋₄ alcoxi (opcionalmente sustituido por -NR²⁶R²⁷), C₁₋₄
25 alcoxicarbonil, -NR²⁸R²⁹, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquilsulfonilamino, -
C(O)NHR³⁰ o -SO₂NHR³³; y R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³³ son,
independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil.
12. Un compuesto de la fórmula (I) el cual es:
30 N-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-
3-fenetoxipropanamida;
N-Ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

- 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- 10 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(3-metilfenetilamino)propanamida;
- (S)-N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(2-fenilpropilamino)propanamida;
- 15 N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-etoxifenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(2-(Bifenil-3-il)etilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(7-hidroxi-2-oxoindolin-4-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

5 N-Ciclohexil-N-(2-(3,4-dihidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

10 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

(R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

N-Cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

15 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(2-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

20 N-Ciclohexil-3-(2,3-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

25 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2-fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

30 3-(5-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

5 3-(3-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

10 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

15 Ácido 4-(2-(3-(ciclohexil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropilamino)etil)benzoico;

(R)-3-(3-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(4-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

20 (R)-3-(2-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(4-Fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

25 (R)-3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(2-(5-Clorotiofen-2-il)etilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

30 (R)-3-(3,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(3,4-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

- (R)-3-(2,3-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(2,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(2-Fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(5-Fluoro-2-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 10 (R)-N-sec-Butil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)propanamida;
- 15 (R)-N-(Heptan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- (R)-N-(1-Ciclohexiletil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
5 N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
10 N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
15 3-(3-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
(R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
20 (R)-N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;
N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
25 N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;
(R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;
30 N-Ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,6-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

5 N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

10 N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(2-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

15 3-(4-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

20 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)propanamida;

N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;

(R)-N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;

25 N-Ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;

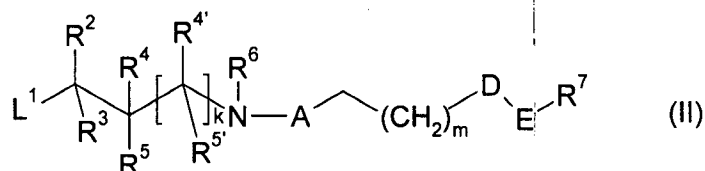
30 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida; o,

3-(3-clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

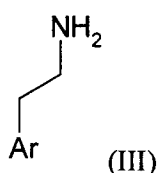
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, el proceso comprendiendo:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

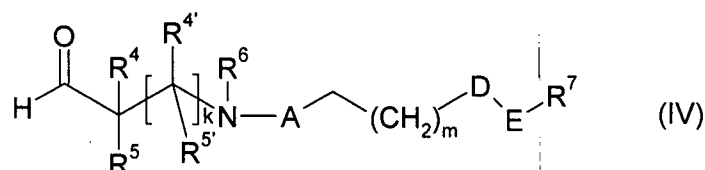


donde L^1 representa un grupo de salida, y k , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^6 , R^7 , A , D , E y m son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada de este:



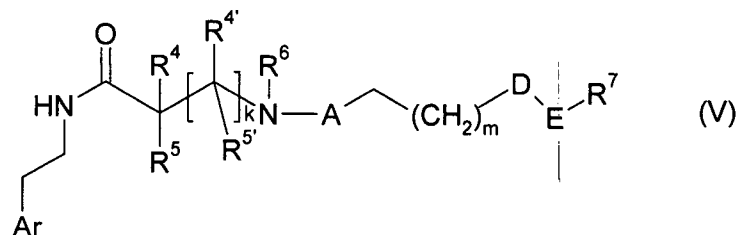
donde Ar es como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base; o

b) cuando R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



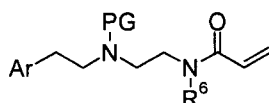
donde k , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió en (a) anteriormente en presencia de un agente reductor adecuado; o,

c) cuando R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, contactar un compuesto de la fórmula (V)



donde k , Ar , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (I) con un agente reductor adecuado; o,

- d) cuando R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno, k es 0, m es 1, A es $C(O)$, E es CH_2CH_2 y D es NH , reaccionar un compuesto:

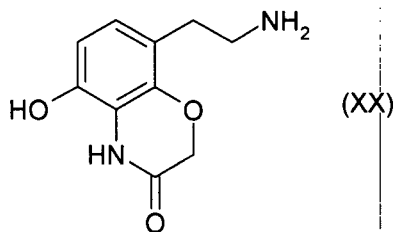


donde PG es un Grupo de Protección y R^6 es como se definió en la reivindicación 1; con un compuesto: $R^7CH_2CH_2NH_2$, donde R^7 es como se definió anteriormente, bajo condiciones de adición de Michael;

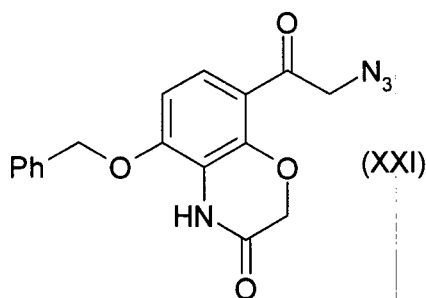
y opcionalmente después de (a), (b), (c) o (d) llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (XX) (como una sal):



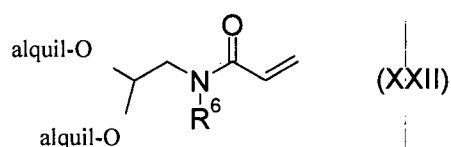
el proceso comprendiendo reducir el compuesto de la fórmula (XXI):



con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como paladio sobre carbono) en un medio acuoso y en presencia de un ácido fuerte adecuado.

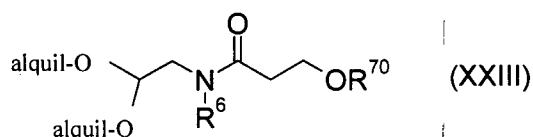
15. Un producto intermedio de la fórmula (XXII):

164



donde R^6 es como se definió en la reivindicación 1, y el alquil es C_{1-10} alquil.

16. Un compuesto de la fórmula (XXIII):



donde R^6 es como se definió en la reivindicación 1; R^{70} es C_{1-6} alquil; y el alquil es C_{1-10} alquil.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
18. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como el reivindicado en la reivindicación 9 que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
19. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (receptorGR);
 - un esteroide;
 - un inhibidor PDE4;
 - un antagonista del receptor muscarínico;
 - un modulador de la función del receptor de la quimoquina; o,
 - un inhibidor de una función quinasa.



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 54436
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004859
	Fecha inicio fase nacional	20/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	10940
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

18-AGO-2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand