

电子扫描4

A20093730

初审程序

实审程序

# 补 正 书

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S0662

① 专 利 申 请	申请号 200580017146.6	申请日 2005年3月25日
	发明创造 名称 组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途	
	申请人 伊莱利利公司	

②

根据专利法第三十三条、专利法实施细则第五十一条请求对上述申请进行修改

根据专利法实施细则第四十四条，应审查员要求，对上述专利申请进行补正

③ 文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
权利要求书				在原 41 条修改权利要求基础上增加了权利要求 17、18 和 19。

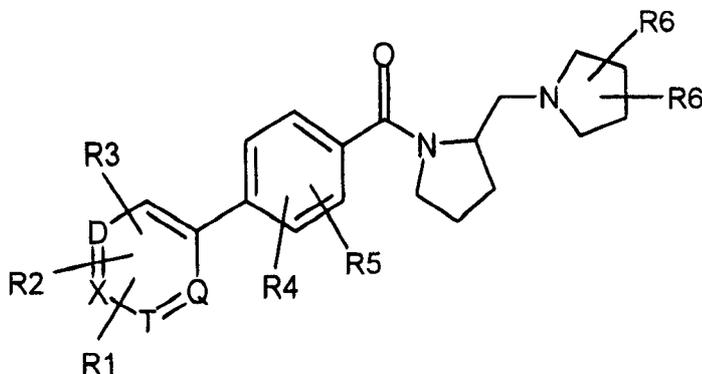
④ 申请文件替换页（含份数、页数）

原 41 条修改权利要求书的替换页一式两份，每份共计 34 页(在收到贵局 2007 年 05 月 25 日发出的“发明专利申请公布及进入实质审查程序通知书”之日起的三个月内进行的修改)。

<p>⑤ 申请人或代理机构签章</p> <p style="text-align: center;">中国专利代理(香港)有限公司</p> <p style="text-align: center;">   2007年8月23日         </p>	<p>⑥ 专利局处理意见</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>
--	--

07 28 34

1. 一种具有下式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

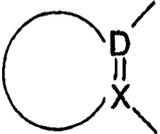
5 其中:

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮, 前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮;

R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>,

前提条件是当 D 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接; 当 X 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接; 当 T 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 T 连接; 当 Q 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接;

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时, 则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一

起构成 5-6 元环 , 当构成 5 元环时, 可任选包含一个双键, 当构成 6 元环时, 可任选包含两个双键, 并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子;

20 其中 m 为 1、2、3 或 4;

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

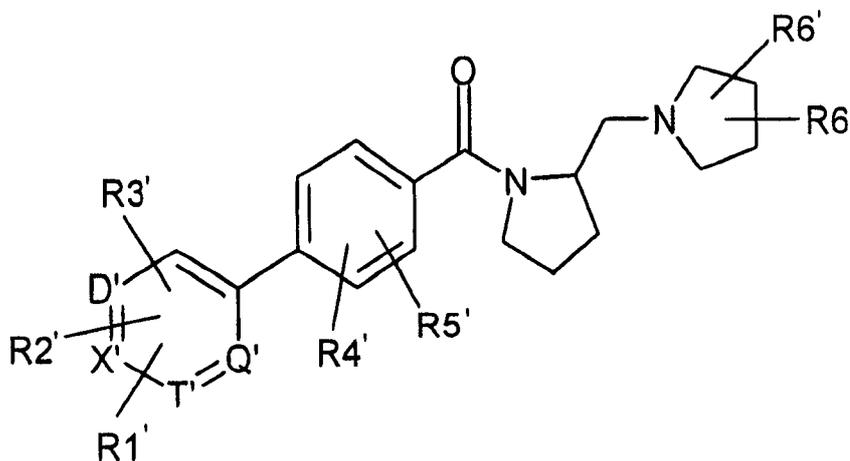
R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

5 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环;

R9 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

前提条件是所述化合物不是[4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

10 2. 一种具有下式 II 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

Q'、T'、X'和 D'独立地为碳或氮, 前提条件是 Q'、T'、X'和 D'中最多两个为氮;

15 R1'为-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>'、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-NR<sub>9</sub>'SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-SR<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-S(O)R<sub>7</sub>'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-杂芳基-R<sub>9</sub>';

20 R2'和 R3'每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>'、-NO<sub>2</sub>、

-NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-NR<sup>9'</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>9'</sup>C(O)R<sup>7'</sup>、-NR<sup>9'</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>9'</sup>C(O)NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-SR<sup>7'</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-S(O)R<sup>7'</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-杂芳基-R<sup>9'</sup>,

5 前提条件是当 D' 为氮时, 则 R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup> 或 R<sup>3'</sup> 不与 D' 连接; 当 X' 为氮时, 则 R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup> 或 R<sup>3'</sup> 不与 X' 连接; 当 T' 为氮时, 则 R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup> 或 R<sup>3'</sup> 不与 T' 连接; 当 Q' 为氮时, 则 R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup> 或 R<sup>3'</sup> 不与 Q' 连接;

其中 m 为 1、2、3 或 4;

R<sup>4'</sup> 和 R<sup>5'</sup> 每次出现时独立地为 -H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-OR<sup>9'</sup>, 前提条件是当 R<sup>4'</sup> 为 -H 时, 则 R<sup>5'</sup> 不为 -H,

10 R<sup>6'</sup> 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-OH、-OR<sup>7'</sup>;

R<sup>7'</sup> 和 R<sup>8'</sup> 每次出现时独立地为 -H、任选被最多三个卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R<sup>7'</sup> 和 R<sup>8'</sup> 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环;

15 R<sup>9'</sup> 每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 D、X、Q 和 T 为碳。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 D、X、Q 或 T 之一为氮。

20 5. 权利要求 1 的化合物, 其中 D、X、Q 或 T 中有两个为氮。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为碳, R<sup>1</sup> 连接于 X。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R<sup>4</sup> 为卤素。

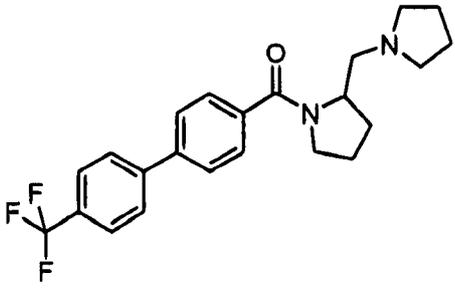
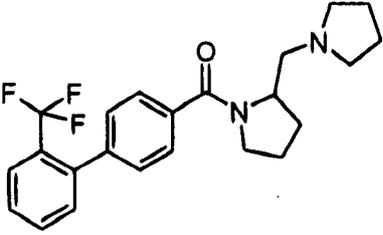
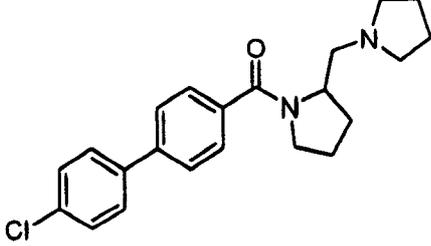
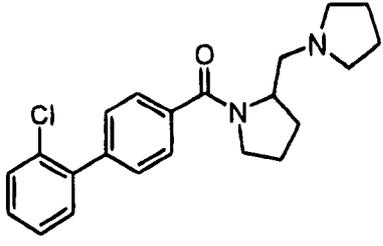
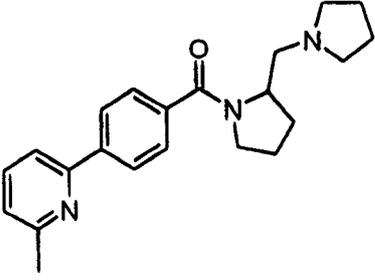
8. 权利要求 7 的化合物, 其中一个独立出现的 R<sup>6</sup> 为 -CH<sub>3</sub>, 另一个独立出现的 R<sup>6</sup> 为 H。

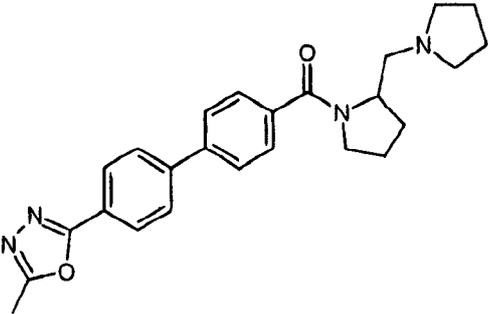
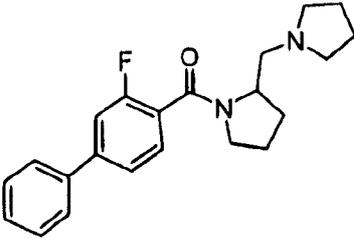
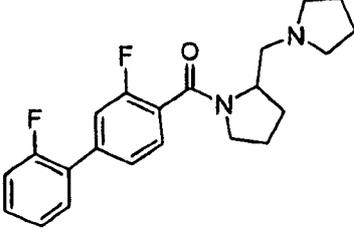
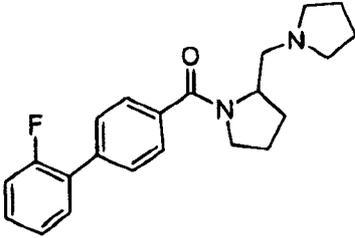
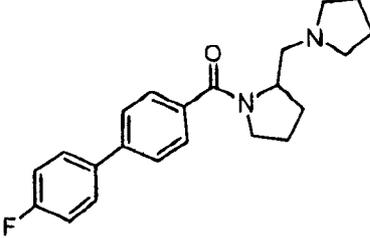
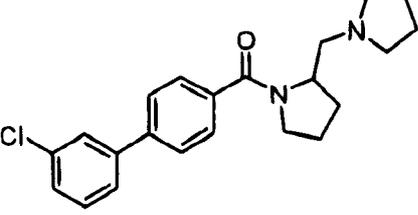
25 9. 权利要求 2 的化合物, 其中 X' 为碳, R<sup>1'</sup> 连接于 X'。

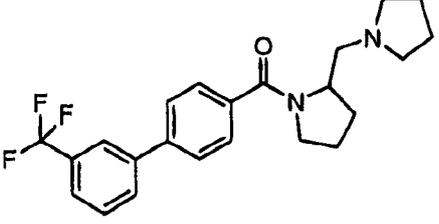
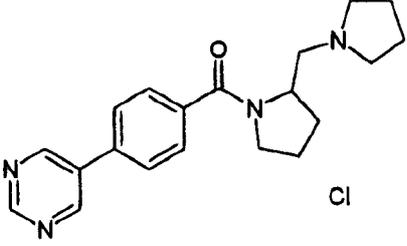
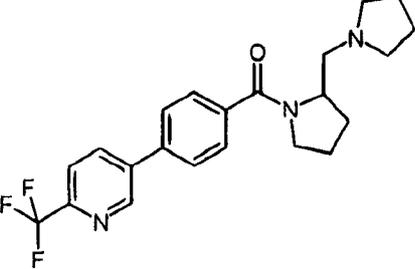
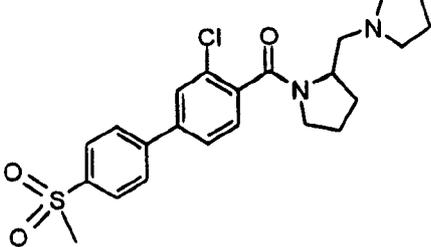
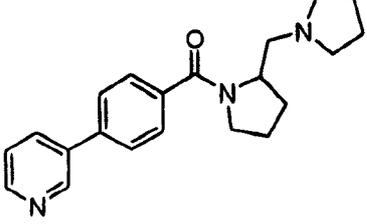
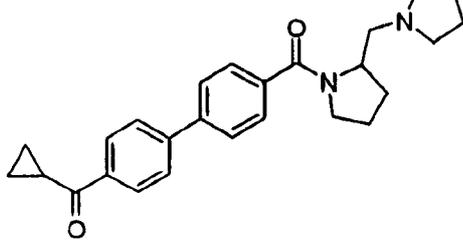
10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R<sup>4'</sup> 为卤素。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中一个独立出现的 R<sup>6'</sup> 为 -CH<sub>3</sub>, 另一个独立出现的 R<sup>6'</sup> 为 H。

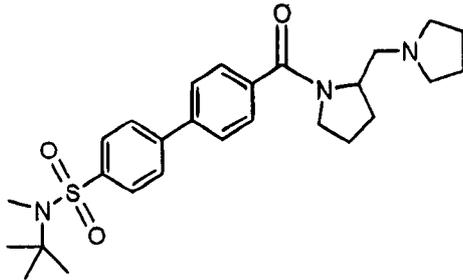
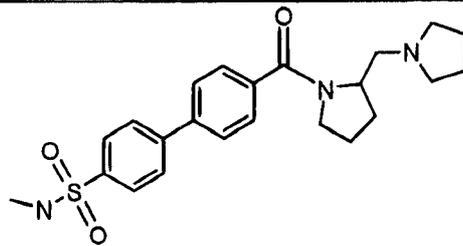
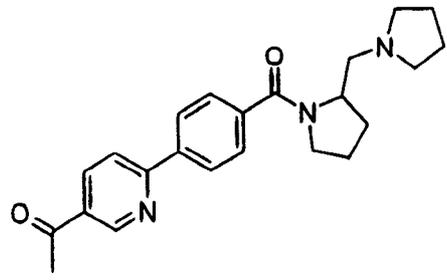
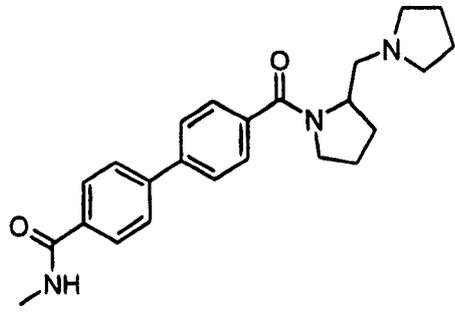
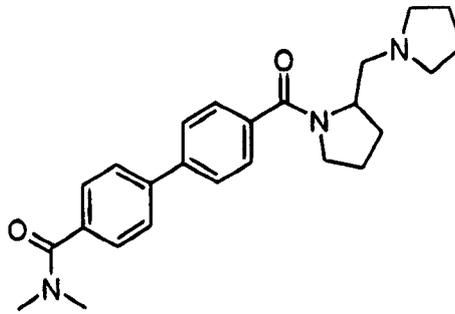
12. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自以下式 X1-X115 的化合物:

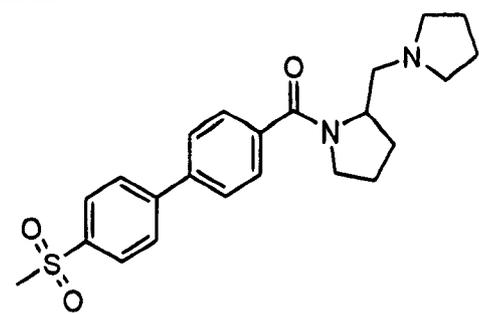
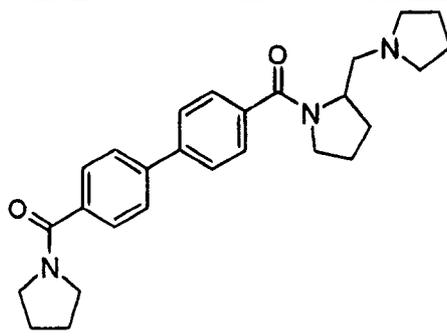
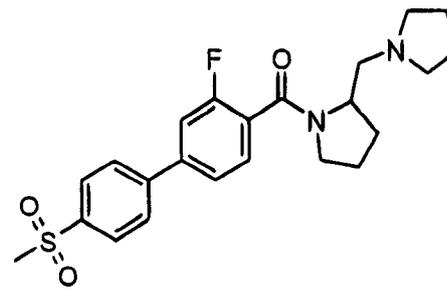
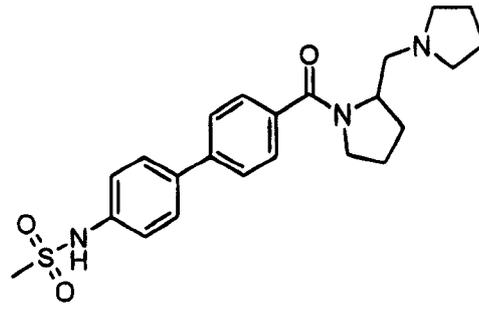
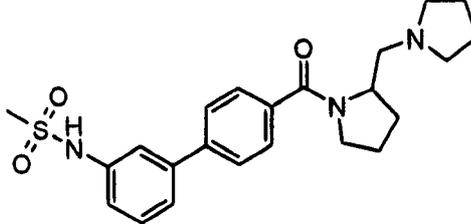
式	结构
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

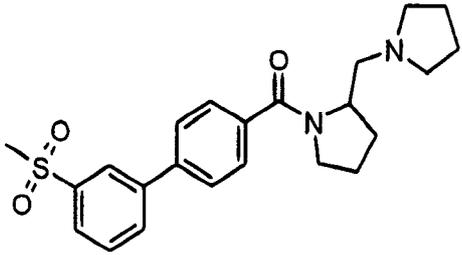
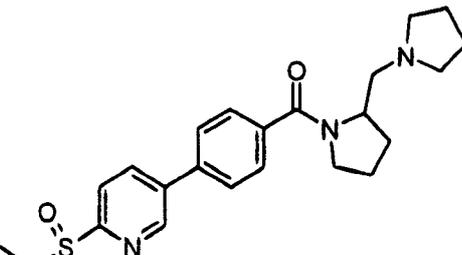
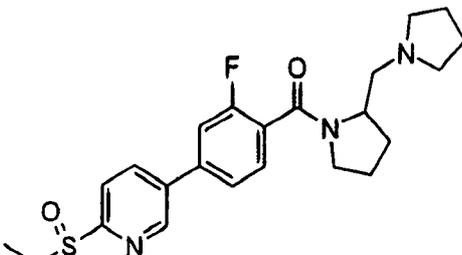
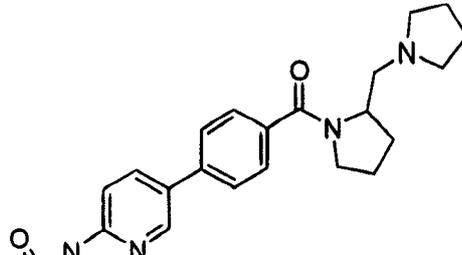
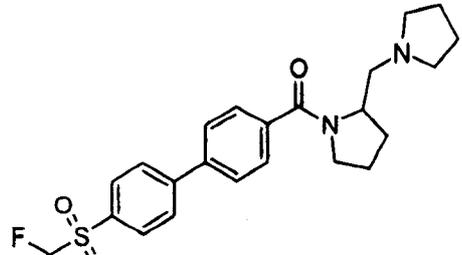
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	

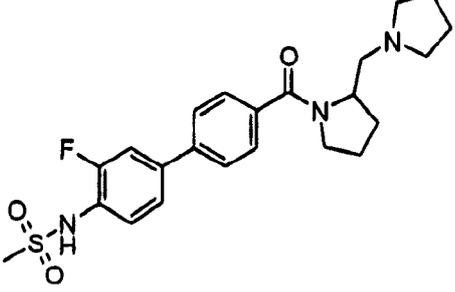
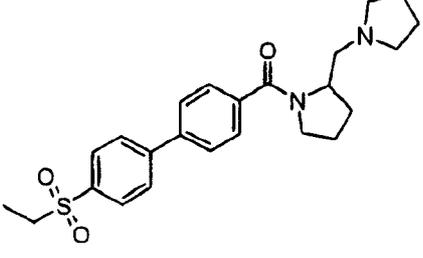
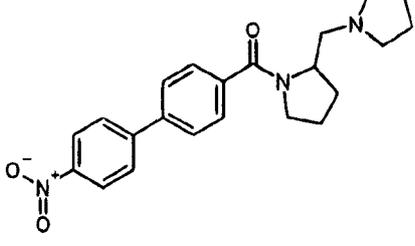
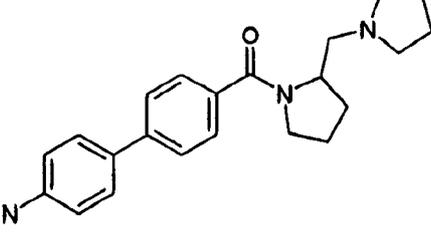
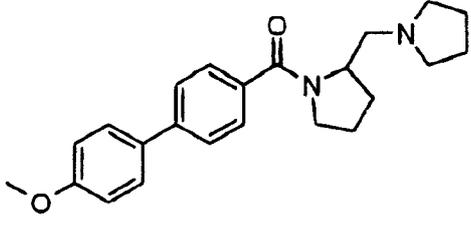
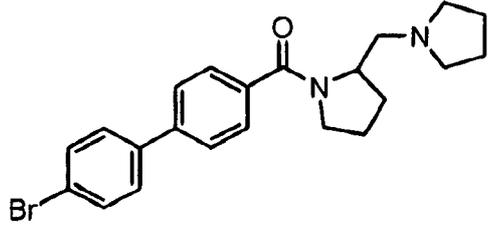
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	



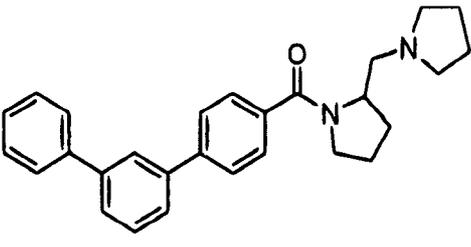
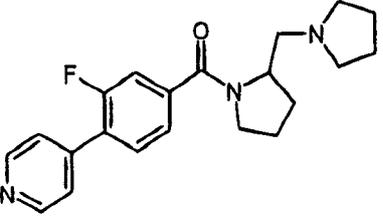
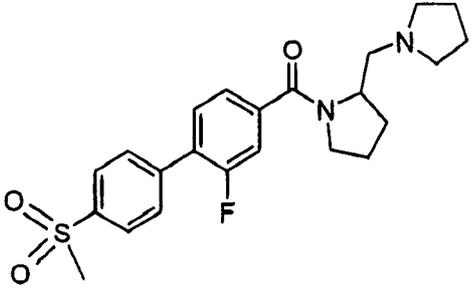
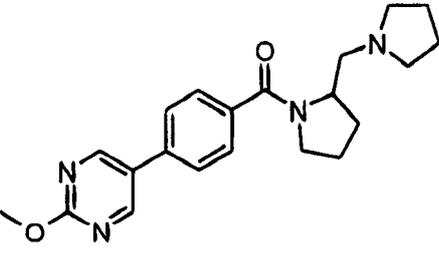
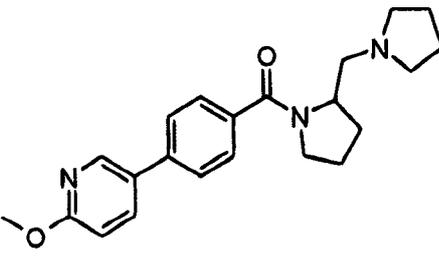
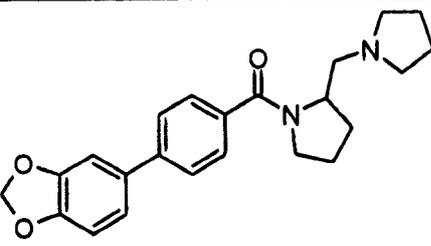
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	

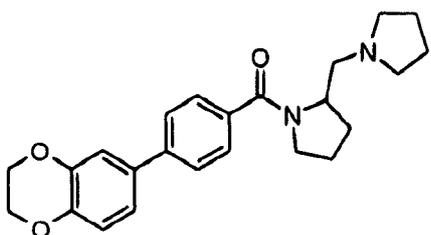
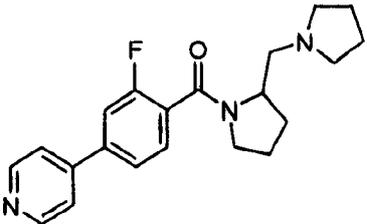
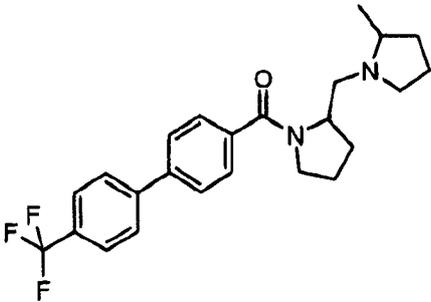
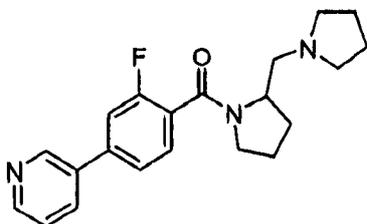
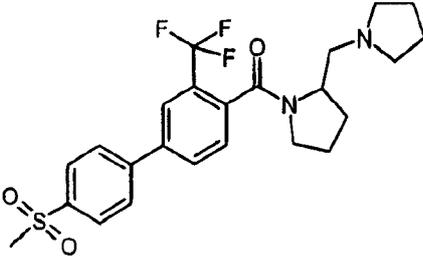
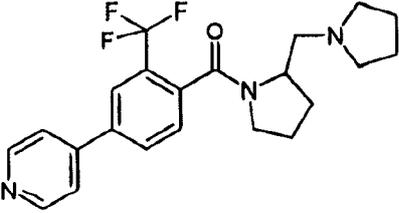
<p>X29</p>	
<p>X30</p>	
<p>X31</p>	
<p>X32</p>	
<p>X33</p>	

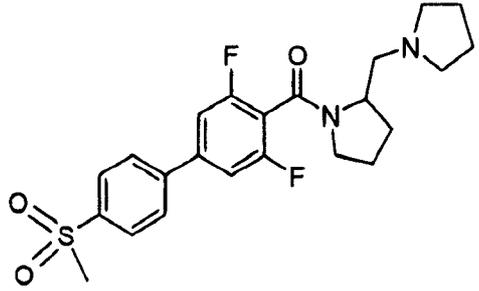
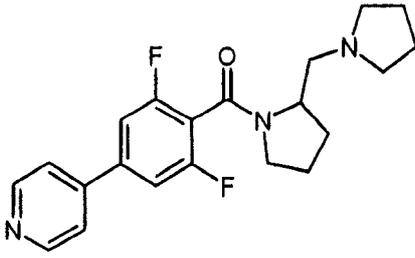
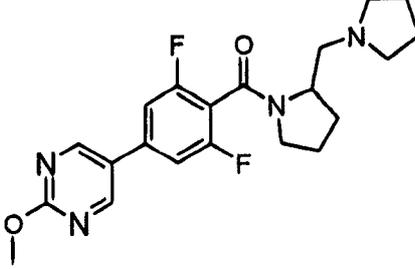
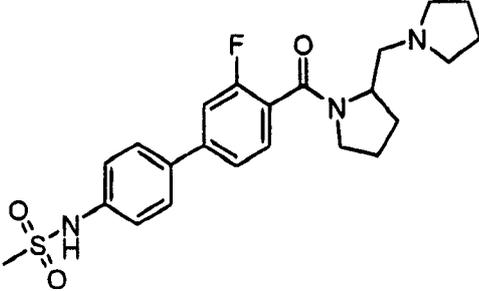
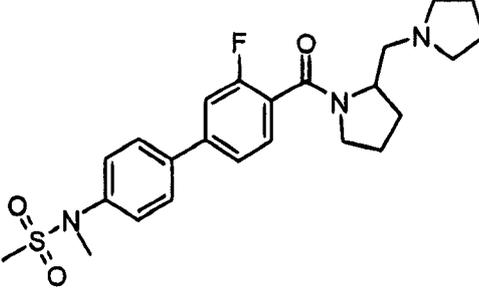
<p>X34</p>	
<p>X35</p>	
<p>X36</p>	
<p>X37</p>	
<p>X38</p>	

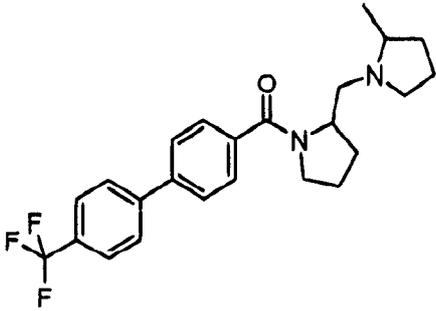
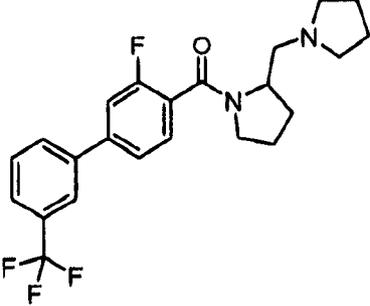
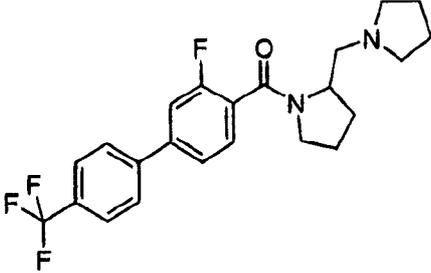
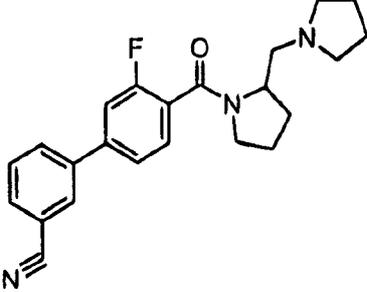
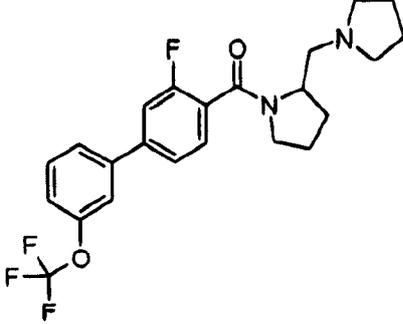
X39	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)S(=O)(=O)C(F)C</chem>
X40	 <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)S(=O)(=O)CC</chem>
X41	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)[N+](=O)[O-]</chem>
X42	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)N#C</chem>
X43	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)OC</chem>
X44	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Br</chem>

X45	
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	

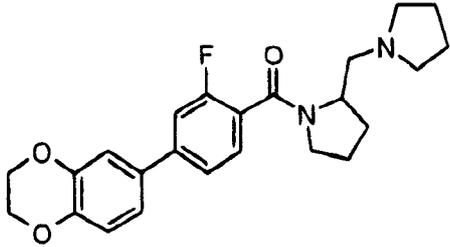
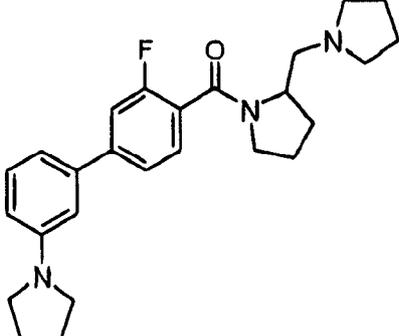
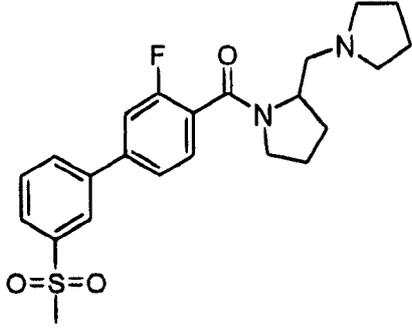
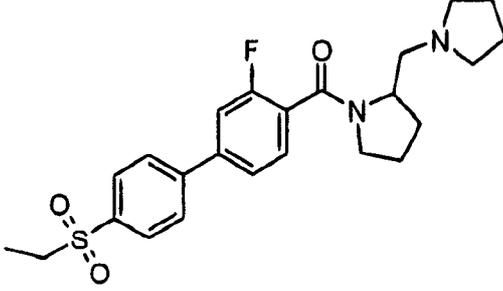
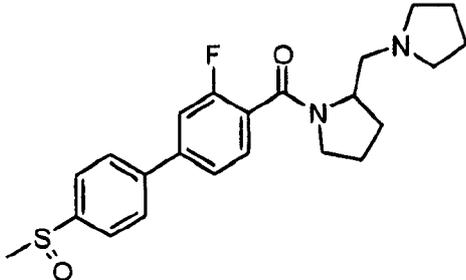
X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

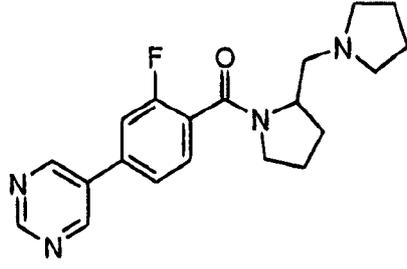
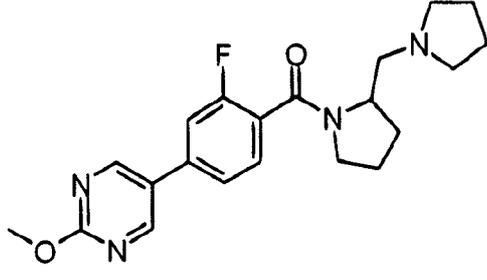
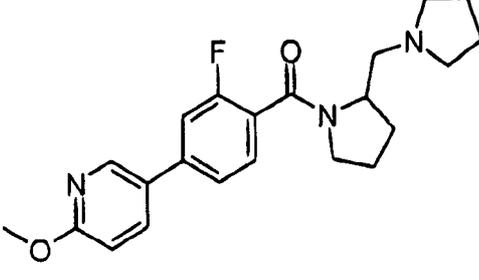
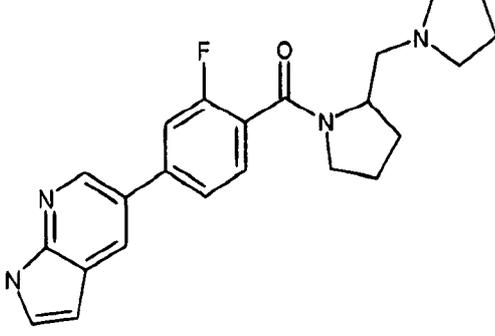
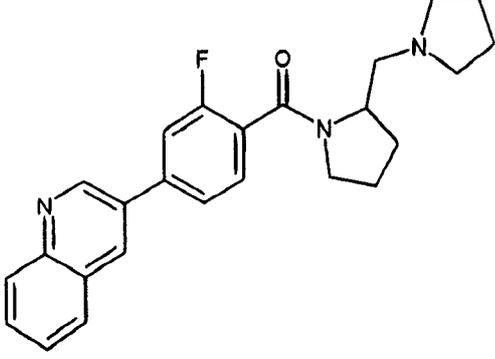
X58	
X59	
X60	
X61	
X62	
X63	

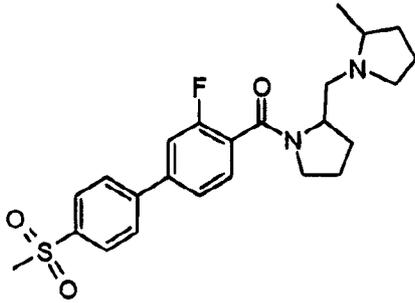
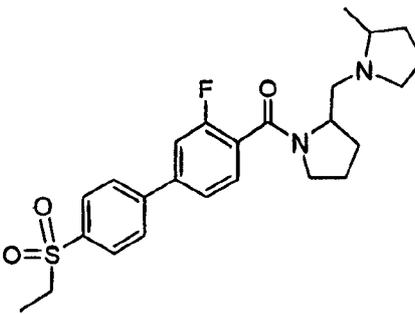
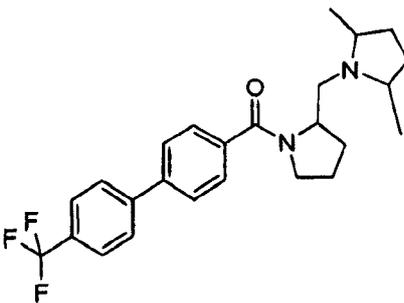
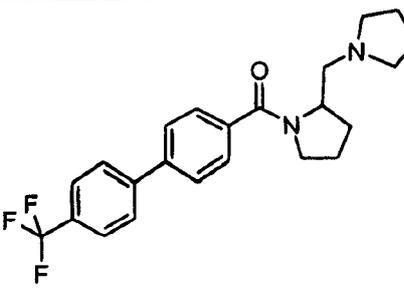
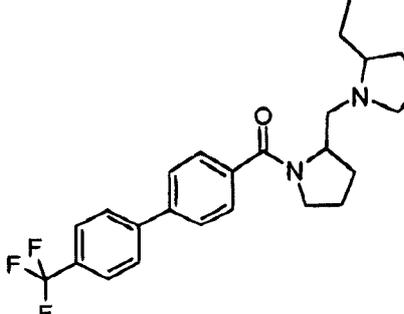
<p>X64</p>	
<p>X65</p>	
<p>X66</p>	
<p>X67</p>	
<p>X68</p>	

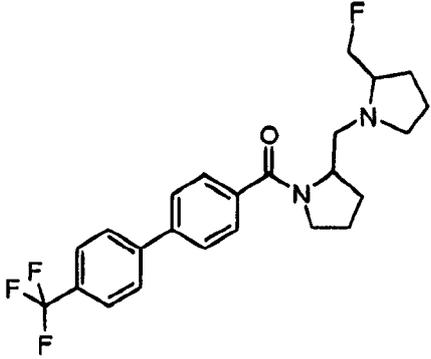
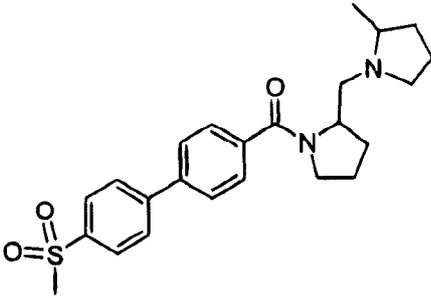
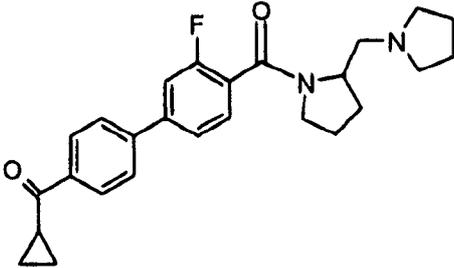
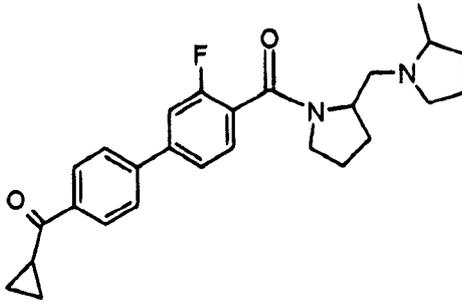
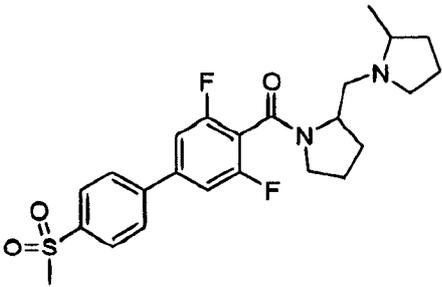
X69	
X70	
X71	
X72	
X73	

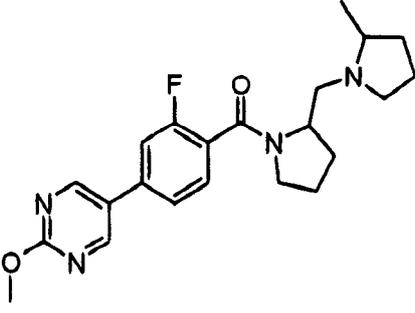
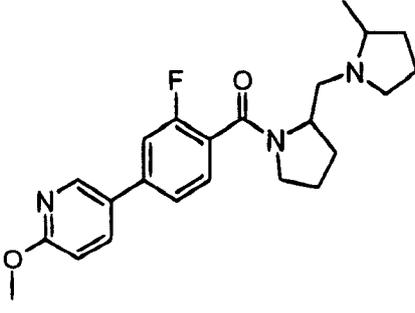
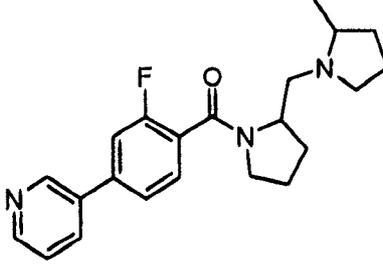
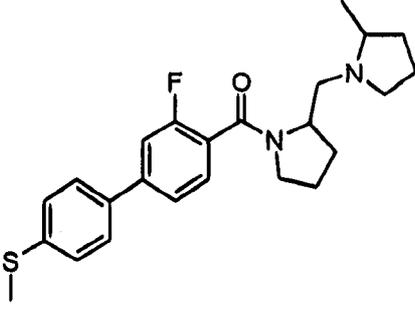
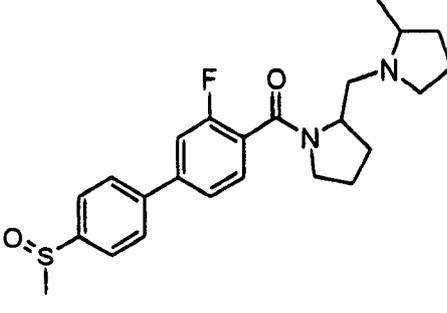
X74	
X75	
X76	
X77	
X78	
X79	

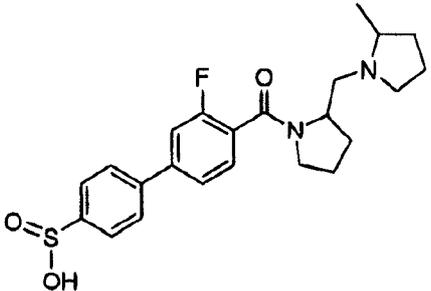
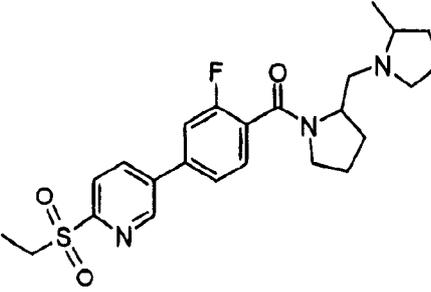
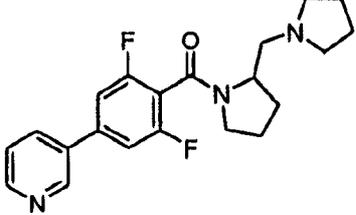
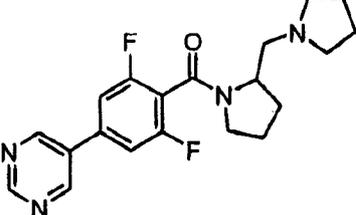
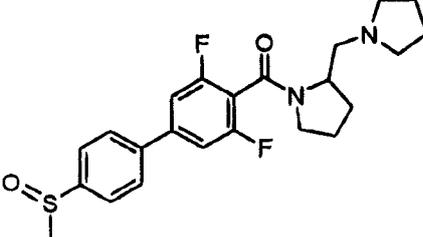
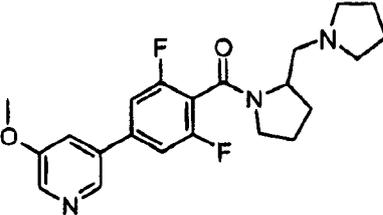
<p>X80</p>	
<p>X81</p>	
<p>X82</p>	
<p>X83</p>	
<p>X84</p>	

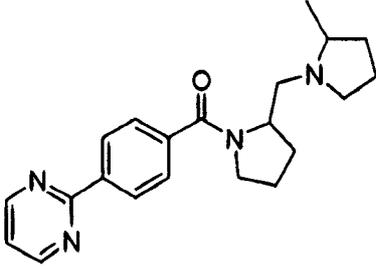
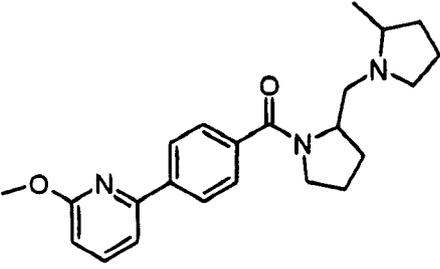
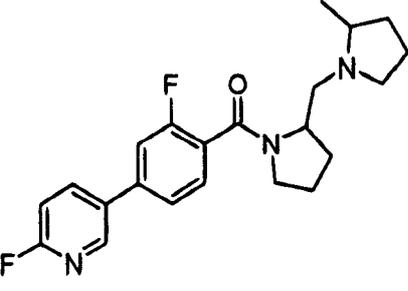
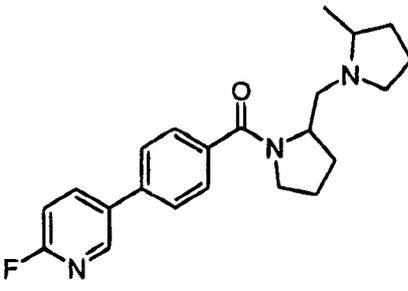
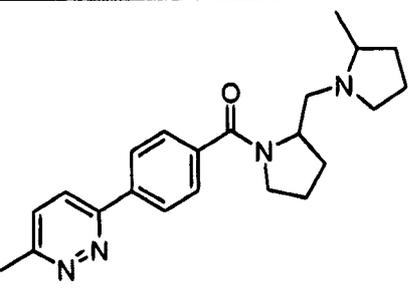
<p>X85</p>	
<p>X86</p>	
<p>X87</p>	
<p>X88</p>	
<p>X89</p>	

X90	 <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>
X91	 <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(S(=O)(=O)CC)cc3</chem>
X92	 <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
X93	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
X94	 <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

X95	
X96	
X97	
X98	
X99	

X100	 <chem>CN1CC(C1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3c4cc(OC)ncn4</chem>
X101	 <chem>CN1CC(C1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3c4cc(OC)ncn4</chem>
X102	 <chem>CN1CC(C1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3c4ccc5ncccc54</chem>
X103	 <chem>CN1CC(C1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3c4ccc5cc(S)cc54</chem>
X104	 <chem>CN1CC(C1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3c4ccc5cc(S(=O)(=O)C)cc54</chem>

X105	
X106	
X107	
X108	
X109	
X110	

X111	
X112	
X113	
X114	
X115	

或者它们的药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1 的化合物，所述化合物选自以下的化合物：

- (1) (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (2) (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- 5 (3) (4'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (4) (2'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (5) [4-(6-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (6) [4'-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-联苯-4-基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (7) (3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (8) (3,2'-二氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- 15 (9) (2'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (10) (4'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (11) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(3'-氟-联苯-4-基)-甲酮;
- 20 (12) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (13) (4-嘧啶-5-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (14) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)]-甲酮;
- 25 (15) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (16) (4-吡啶-3-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (17) (4-吡啶-2-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

- (18) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-甲腈;
- (19) (4-吡啶-2-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (20) (4-吡啶-4-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (21) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N,N-二甲基-4-磺酰胺;
- 5 (22) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N-叔丁基-4-磺酰胺;
- (23) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-磺酰胺;
- (24) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N-叔丁基-N-甲基-4-磺酰胺;
- 10 (25) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N-甲基-4-磺酰胺;
- (26) 1-{6-[4-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯基]-吡啶-3-基}-乙酮;
- 15 (27) 4'-(2-(S)-吡咯烷-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N-甲基-4-甲酰胺盐酸盐;
- (28) 4'-(2-(S)-吡咯烷-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-N,N-二甲基-4-甲酰胺盐酸盐;
- (29) 4'-(甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (30) [4'-(吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (31) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 25 (32) N-[4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-基]-甲磺酰胺;
- (33) N-[4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺;

- (34) (3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (35) [4-(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮二盐酸盐;
- 5 (36) [4-(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-2-氟-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮二盐酸盐;
- (37) N-{5-[4-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯基]-吡啶-2-基}-甲磺酰胺二盐酸盐;
- (38) (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-三氟甲磺酰基-联苯-4-基)-甲酮盐酸盐;
- 10 (39) N-[3-氟-4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-基]-甲磺酰胺;
- (40) (4'-乙磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 15 (41) (S)-(4'-硝基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (42) (S)-(4'-氨基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (43) (S)-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (44) (S)-(4'-溴-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (45) (S)-(2'-硝基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (46) (S)-(4'-乙基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 25 (47) (S)-联苯-4-基-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (48) (S)-(4'-丙基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

- (49) (S)-[4'-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-联苯-4-基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (50) (S)-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 5 (51) (S)-(4'-己基-联苯-4-基)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (52) (S)-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1'']三联苯-4-基-甲酮;
- (53) (3-氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (54) (2-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (55) [4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 15 (56) [4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (57) (4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (58) [4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (59) (2-氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (60) [2-(S)-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮异构体 1;
- 25 (61) [2-(S)-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮异构体 2;
- (62) (2-氟-3-吡啶-4-基-苯基)-(2(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

- (63) (4'-甲磺酰基-4-三氟甲基-联苯-3-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (64) (5-吡啶-4-基-2-三氟甲基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 5 (65) (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (66) (2,6-二氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (67) [2,6-二氟-4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (68) N-[3'-氟-4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-基]-甲磺酰胺;
- (69) N-[3'-氟-4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-4-基]-N-甲基-甲磺酰胺;
- 15 (70) [2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (71) (3-氟-3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (72) (3-氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (73) 3'-氟-4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羰基)-联苯-3-甲腈;
- (74) (3-氟-3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (75) (3-氟-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 25 (76) (3-氟-2',4'-二甲氧基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (77) (3-氟-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-

基)-甲酮;

(78) (3-氟-3',4'-二甲氧基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(79) (3,4'-二氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

5

(80) (4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-2-氟-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(81) [4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-2-氟-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

10

(82) (3-氟-3'-吡咯烷-1-基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(83) (3-氟-3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(84) (4'-乙磺酰基-3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

15

(85) (3-氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(86) (2-氟-4-嘧啶-5-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

20

(87) [2-氟-4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(88) [2-氟-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(89) [2-氟-4-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

25

(90) (2-氟-4-喹啉-3-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(91) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲

基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

(92) (4'-乙磺酰基-3-氟-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

(93) [2-(2,5-反-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

(94) [2-(2,5-顺-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

(95) (2-(R)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

(96) [2-(S)-(2-(R)-乙基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

(97) [2-(S)-(2-(S)-氟甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

(98) (4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

(99) (4'-环丙烷羰基-3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(100) 环丙基-{3'-氟-4'-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-羰基]-联苯-4-基}-甲酮;

(101) (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;

(102) (2-氟-4-[2-甲氧基-嘧啶-5-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮 L-酒石酸盐;

(103) (2-氟-4-[6-甲氧基-吡啶-3-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;

(104) (2-氟-4-吡啶-3-基-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;

(105) (3-氟-4'-甲硫基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)

吡咯烷-1-基)-甲酮;

(106) (3-氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;

(107) 3'-氟-4'-[(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-羰基]-联  
5 苯-4-亚磺酸;

(108) [4-(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-2-氟-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷  
-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮二盐酸盐;

(109) (2,6-二氟-4-吡啶-3-基-苯基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-  
基)-甲酮;

10 (110) (2,6-二氟-4-嘧啶-5-基-苯基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-  
基)-甲酮;

(111) (3,5-二氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡  
咯烷-1-基)-甲酮;

(112) ([2,6-二氟-4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基  
-吡咯烷-1-基)-甲酮;

15 (113) [2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-(4-嘧啶-2-基-苯基)-甲酮;

(114) [4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲  
基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

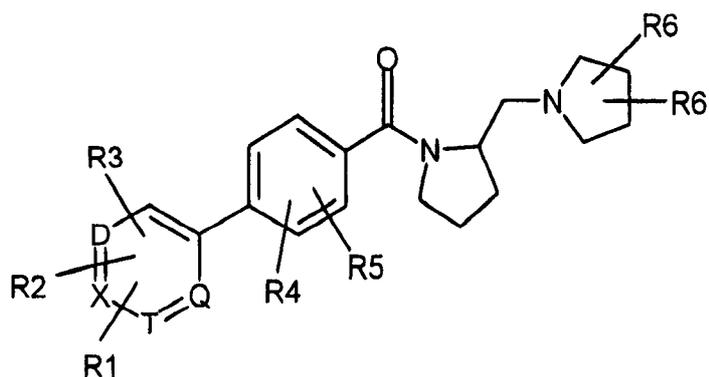
(115) [2-氟-4-(6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲  
20 基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;

(116) [4-(6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-  
吡咯烷-1-基]-甲酮; 和

(117) [4-(6-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲  
基)-吡咯烷-1-基]-甲酮,

25 或它们的药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物, 该组合物包含药学上可接受的载体和具有  
下式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

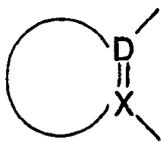
其中：

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮，前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮；

- 5 R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>，

- 10 前提条件是当 D 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接；当 X 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接；当 T 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 T 连接；当 Q 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接；

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时，则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一



15 起构成 5-6 元环，当构成 5 元环时，可任选包含一个双键，当构成 6 元环时，可任选包含两个双键，并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

其中 m 为 1、2、3 或 4；

R4 和 R5 每次出现时独立地为 -H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

- 20 R6 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、

-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环；

R<sub>9</sub> 每次出现时独立地为-H 或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

5 15. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐，用于治疗神经系统疾病。

16. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。

10 17. (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮或其药学上可接受的盐。

18. (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮或其药学上可接受的盐。

19. (2-氟-4-[2-甲氧基-嘧啶-5-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮或其药学上可接受的盐。



100032 北京市西城区金融街 27 号投资广场 B 座 19 层 中国专利代理(香港)有限公司 李连涛	发文日  2009 年 2 月 6 日
申请号: 2005800171466	
申请人: 伊莱利利公司	
发明名称: 组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途	

### 第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

1.  应申请人提出的实审请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。  
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行审查。
2.  申请人要求以其在:
  - US 专利局的申请日 2004 年 04 月 01 日为优先权日,
  - US 专利局的申请日 2004 年 10 月 08 日为优先权日,
  - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日。
3.  申请人于 2007 年 8 月 24 日和 年 月 日以及 年 月 日提交了修改文件。  
 经审查, 申请人于 年 月 日提交的 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定。
4.  审查是针对原始提交的国际申请的中文译文进行的。  
 审查是针对下述申请文件进行的:
  - 说明书 第 1-130 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;  
 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;  
 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;  
 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;  
 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
  - 
  - 权利要求 第 项, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;  
 第 项, 按照依据专利合作条约第 19 条规定所提交的修改文件的中文文本;  
 第 项, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;  
 第 项, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;  
 第 1-19 项, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;  
 第 项, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
  - 
  - 附图 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;  
 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;  
 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;  
 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;  
 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。



本通知书引用下述对比文件(其编号在今后的审查过程中继续沿用):

编号 文件号或名称 公开日期(或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不予授予专利权的范围。
- 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 18 条的规定。

关于权利要求书:

- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求 属于专利法第 25 条规定的不予授予专利权的范围。
- 权利要求 1, 2, 14 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求 1, 2 不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。
- 权利要求 15 不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

- 申请人应按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。
- 申请人应在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

7. 申请人应注意下述事项:

- (1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的肆个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请将被视为撤回。
- (2) 申请人对其申请的修改应符合专利法第 33 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。
- (3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。
- (4) 未经预约, 申请人和 / 或代理人不得前来国家知识产权局专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 2 页, 并附有下述附件:

- 引用的对比文件的复印件共     份     页。
- 

审查员: 王大为(8325)  
2009 年 1 月 7 日

审查部门 化学发明审查部



# 第一次审查意见通知书

申请号：200580017146.6

如说明书所述，本申请涉及联芳基化合物，经审查，提出如下审查意见：

## 1. 权利要求1、2修改超范围。

1.1 申请人于2007年8月24日主动对申请文件进行了修改，提交了新的权利要求书，上述修改后的权利要求1中申请人采用具体“放弃”地方式，从通式化合物中排除了具体化合物[4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮，这样的修改超出了原说明书和权利要求书记载的范围，因此，权利要求1修改超范围，不符合专利法第三十三条的规定。

1.2 基于上述权利要求1的评述同样的理由，权利要求2也修改超范围，不符合专利法第三十三条的规定。

## 2. 权利要求1、2、14得不到说明书的支持。

2.1 权利要求1要求保护的是式I结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如：R1、R2和R3每次出现时独立的为-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-杂芳基-R<sup>9</sup>；R<sub>6</sub>每次出现时独立的为-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求1得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

2.2 权利要求2要求保护的是式II结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如：R1' 为-NR<sup>9'</sup>C(O)NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-杂芳基-R<sup>9'</sup>；R2' 和R3' 每次出现时独立地为-NR<sup>9'</sup>C(O)NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>、-杂芳基-R<sup>9'</sup>；R<sub>6'</sub>每次出现时独立的为-NR<sup>7'</sup>R<sup>8'</sup>。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见

的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求2得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

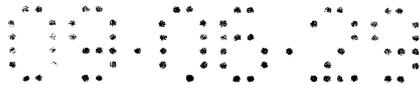
2.3 权利要求14要求保护的是包含式I化合物的药物组合物，基于上述权利要求1的评述同样的理由，当式I的化合物得不到说明书的支持时，其相应的药物组合物也得不到说明书的支持，因此，权利要求14得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

3. 权利要求15保护范围与权利要求1-13保护范围实质上相同，从而造成说明书整体不简要，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

基于上述理由，本申请按照目前的文本还不能被授予专利权。如果申请人按照本通知书提出的审查意见对申请文件进行修改，克服所存在的缺陷，则本申请可望被授予专利权。对申请文件的修改应当符合专利法第三十三条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围。

审查员：王大为  
代码：8A06

初审程序     授权后程序  
 实审程序     撤销程序



20050102

# 意见陈述书

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S0662

① 专 专  利 或 申  请 利	申请号    200580017146.6 或 专利号 	申请日    2005年3月25日
	发明创造名称    组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途	
	当事人	<input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人姓名或名称    伊莱利利公司 <input type="checkbox"/> 撤销专利权请求人姓名或名称
②    对专利局    2009 年    2 月    6 日作出的上述 <input checked="" type="checkbox"/> 专利申请 <input type="checkbox"/> 专利 的 第一次审查意见 通知书，陈述意见如下： 请参看附页。		
共 3 页		
③ 附件清单 权利要求书全文替换页( 35 )页，共两份 权利要求书修改稿，一份		
④ 当事人或代理机构 <div style="text-align: center;">             中国专利代理(香港)有限公司            2009年6月22日         </div>		⑤ 专利局处理意见   <div style="text-align: right;">           年    月    日         </div>

13 3/ 02 25/ 24

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S0662

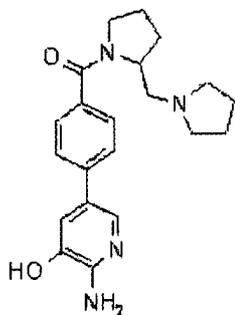
① 专 利 或 申 请	申请号或专利号	200580017146.6
	发明创造 名 称	组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途
	申请人或专利权人	伊莱利利公司

②

申请人认真研究了审查意见，据此修改了权利要求书。申请人随本意见陈述书提交了权利要求书全文替换页和修改稿，并基于修改后的权利要求书针对审查意见做陈述如下：

1. 审查员认为在权利要求 1 和 2 中排除具体化合物 “[4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮” 是超范围修改。

申请人解释，在权利要求 1 和 2 中排除所述化合物的目的是为了克服不具备新颖性的缺陷。更具体的，在 WO2004/076412 中（其第 71 页）公开了一个具有以下结构式的中间体化合物：



WO2004/076412 和本发明不属于同一个技术领域，本领域的普通技术人员在试图解决本发明的技术问题是不会从 WO2004/076412 中寻找启示。申请人相信排除了所述化合物后的权利要求 1 和 2 具备新颖性和创造性。

申请人相信所做修改符合指南对于允许的修改中对具体技术方案进行排除的情况的规定的精神，因此不属于超出原始公开范围的修改，符合专利法第 33 条规定，希望审查员能够接受。

2. 审查员指出权利要求 1, 2, 14 中存在得不到说明书的支持的技术方案。更具体的，审查员认为权利要求 1 和 2 要求保护的化合物中涉及 R1、R2 和 R3

为-NR9C(O)NR7R8 和-杂芳基-R9 的定义时的化合物得不到说明书的支持。

申请人因此根据说明书公开的内容,特别是实施例的内容大大地缩小了有关权利要求 1 的保护范围,所做修改包括:

(1) 把-杂芳基-R9 中的“杂芳基”限定为 5 元单环的杂芳基,即根据说明书第 5 页第 8—9 行公开的内容在权利要求 1 和 2 中加入“杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环”的定义;

(2) 对于-NR9C(O)NR7R8 中,申请人解释,权利要求中对 R7、R8 和 R9 单独存在时已经将其限定为 H 或 C<sub>1-6</sub> 或 C<sub>1-6</sub> 烷基,其范围是非常有限的。另外申请人进一步把 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成的“3-7 元环”限定为“3-7 元环烷基”

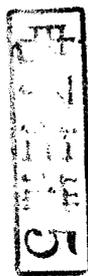
申请人对权利要求 2 和 14 做了类似的修改。

申请人相信本领域的技术人员能够根据说明书和实施例的内容合理地预测修改后权利要求保护 1 和 2 的范围内的化合物能够解决本发明要解决的技术问题,达到本发明的目的。经过上述修改和说明,申请人相信新提交的权利要求 1, 2, 14 能够得到说明书的支持,符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

另外,申请人相应地增加了属于本发明权利要求 1 保护的化合物范围内的新化合物权利要求 16, 以及增加了涉及有关化合物的药物组合物权利要求和第二用途权利要求。所做修改没有超出原始公开的范围,也不会增加审查员的检索或审查工作,希望审查员能够接受。

3. 申请人删除了权利要求 15, 克服了所述权利要求不简明的缺陷。新提交的权利要求符合了专利法实施细则第 20 条第 1 款的规定。

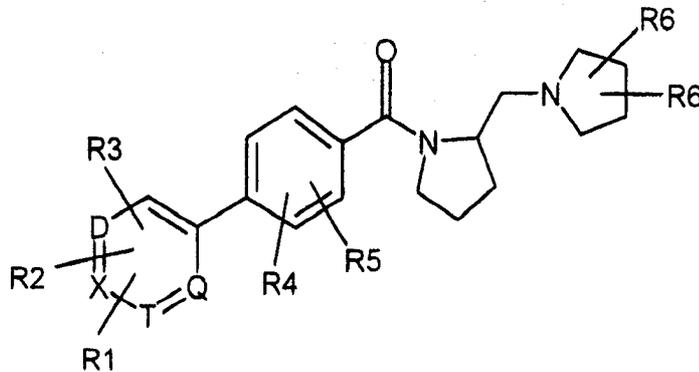
以上是申请人对第一次审查意见通知书的答复,相信已基本克服了审查员在此次通知书所指出的缺陷。为此,恳请审查员基于修改后的文本继续审查本申请,如果审查员认为本申请仍存在不符合专利法及实施细则相关规定之处,敬请审查员再给申请人一次修改文件和陈述意见的机会。谢谢!





# CPCH0663530P-OA1 权 利 要 求 书

1. 一种具有下式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

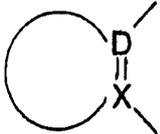
5 其中:

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮, 前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮;

R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、  
 -C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
 10 -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、  
 -SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、  
 -杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>,

前提条件是当 D 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接; 当 X 为  
 氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接; 当 T 为氮时, 则 R1、R2 或 R3  
 15 不与 T 连接; 当 Q 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接;

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时, 则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 , 当构成 5 元环时, 可任选包含一个双键, 当  
 构成 6 元环时, 可任选包含两个双键, 并且 1-3 个环原子任选为独立  
 选自 N、O 或 S 的杂原子;

20 其中 m 为 1、2、3 或 4;

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、  
-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

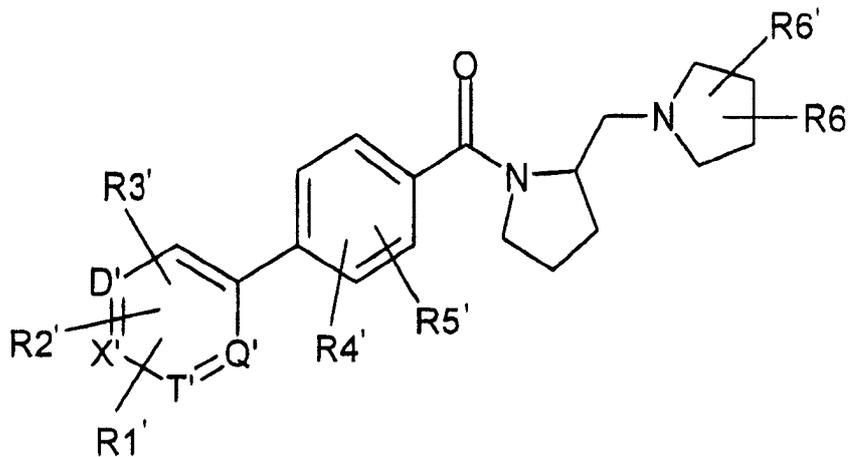
5 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R7 和 R8  
可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环烷基;

R9 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的  
环杂原子的单环芳族环,

10 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯  
基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

2. 一种具有下式 II 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

15 Q'、T'、X'和 D'独立地为碳或氮, 前提条件是 Q'、T'、X'和 D'  
中最多两个为氮;

R1'为-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、  
-C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>'、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-NR<sub>9</sub>'SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、  
-NR<sub>9</sub>'C(O)R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-SR<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、  
20 -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-S(O)R<sub>7</sub>'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-杂芳基-R<sub>9</sub>'、



R2'和 R3'每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、  
-C(O)R7'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7'R8'、-OCF<sub>3</sub>、-OR7'、-NO<sub>2</sub>、  
-NR7'R8'、-NR9'SO<sub>2</sub>R7'、-NR9'C(O)R7'、-NR9'CO<sub>2</sub>R7'、  
-NR9'C(O)NR7'R8'、-SR7'、-SO<sub>2</sub>R7'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7'R8'、  
5 -S(O)R7'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7'R8'、-杂芳基-R9'，

前提条件是当 D'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 D'连接；当 X'  
为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 X'连接；当 T'为氮时，则 R1'、R2'  
或 R3'不与 T'连接；当 Q'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 Q'连接；

其中 m 为 1、2、3 或 4；

10 R4'和 R5'每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-OR9'，前提条件是当 R4'为-H时，则 R5'不为-H，

R6'每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、  
-NH<sub>2</sub>、-NR7'R8'、-OH、-OR7'；

15 R7'和 R8'每次出现时独立地为-H、任选被最多三个卤素取代的  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7'和 R8'可与它们所连接的原子结合在一起构成  
3-7 元环烷基；

R9'每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的  
环杂原子的单环芳族环，

20 前提条件是所述化合物不是[4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯  
基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 和 T 为碳。

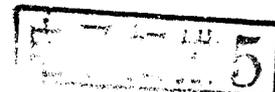
4. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 之一为氮。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 中有两个为氮。

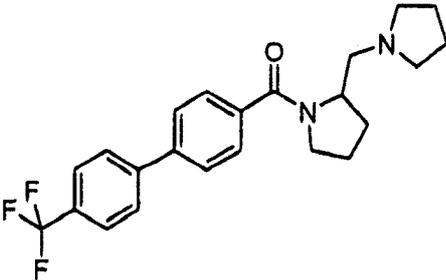
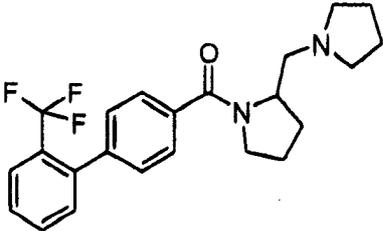
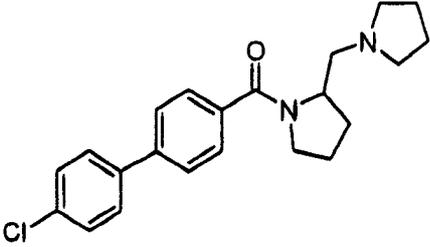
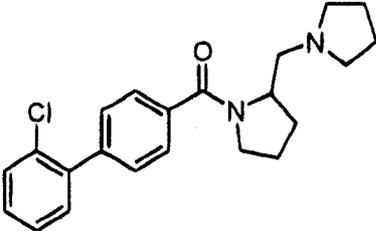
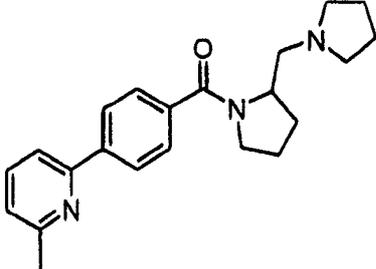
25 6. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为碳，R1 连接于 X。

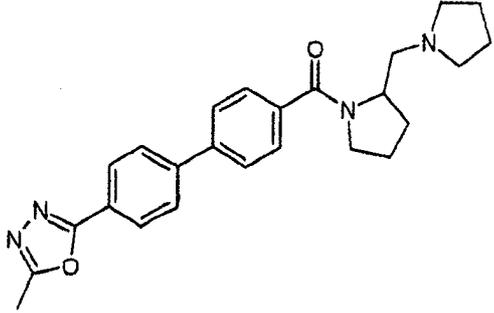
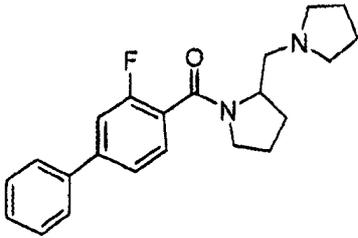
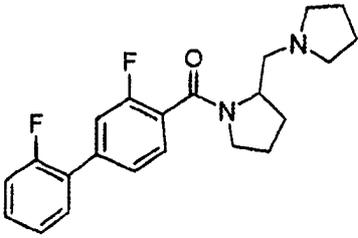
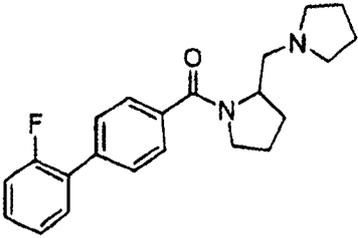
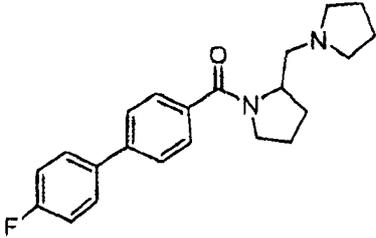
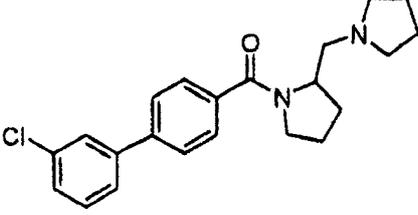
7. 权利要求 6 的化合物，其中 R4 为卤素。

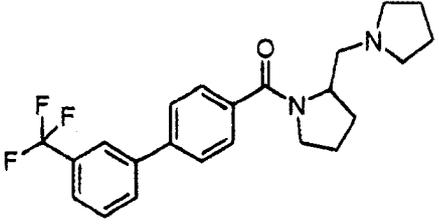
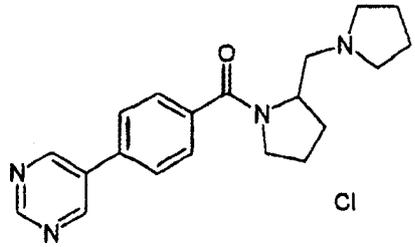
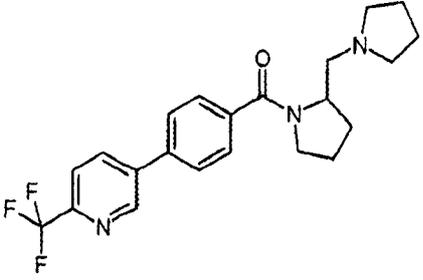
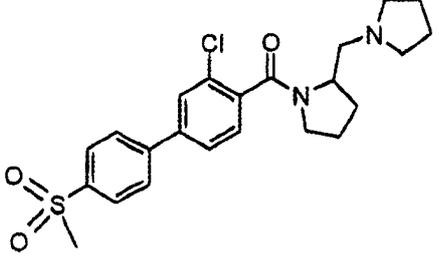
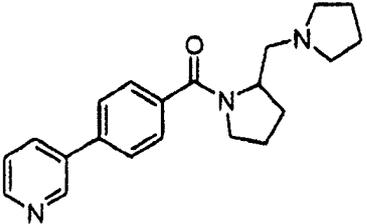
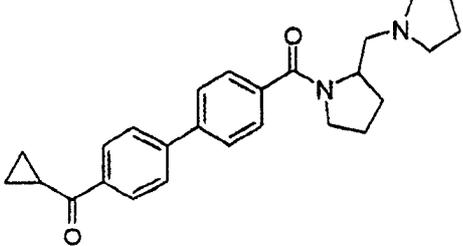
8. 权利要求 7 的化合物，其中一个独立出现的 R6 为-CH<sub>3</sub>，另一  
一个独立出现的 R6 为 H。



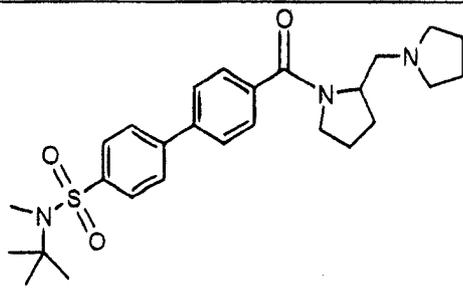
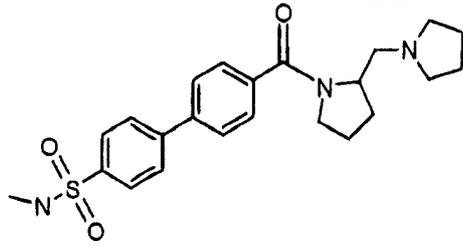
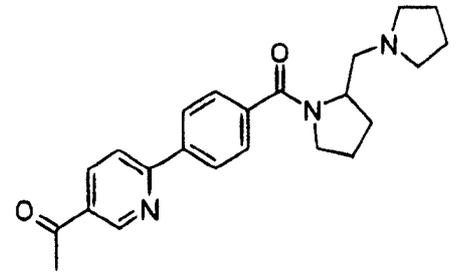
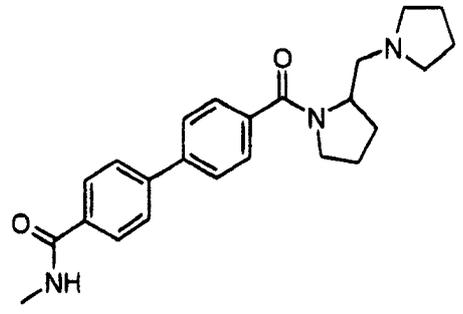
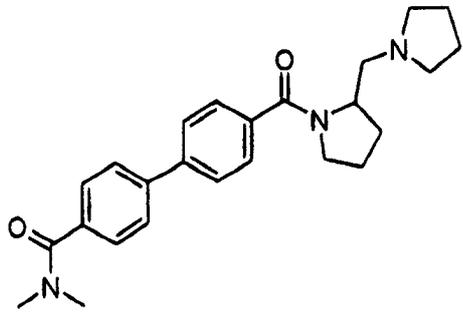
9. 权利要求 2 的化合物, 其中 X' 为碳, R1' 连接于 X'。
  10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R4' 为卤素。
  11. 权利要求 10 的化合物, 其中一个独立出现的 R6' 为 -CH<sub>3</sub>, 另一个独立出现的 R6' 为 H。
- 5      12. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自以下式 X1-X115 的化合物:

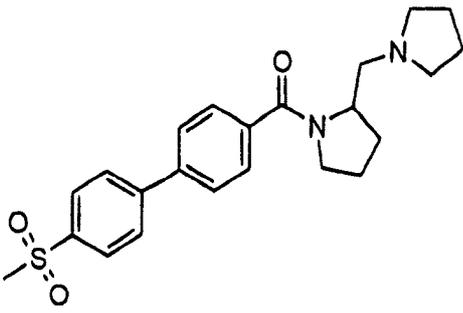
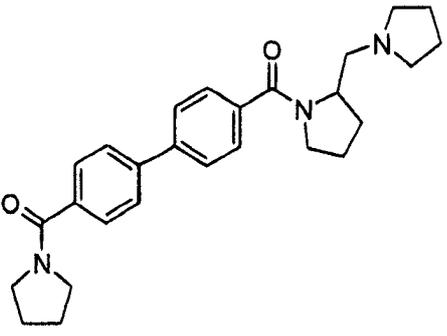
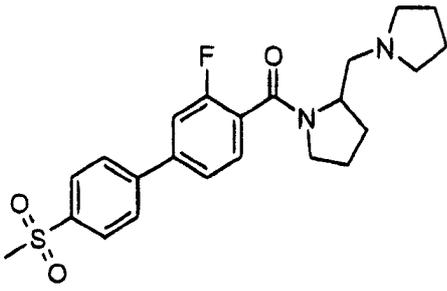
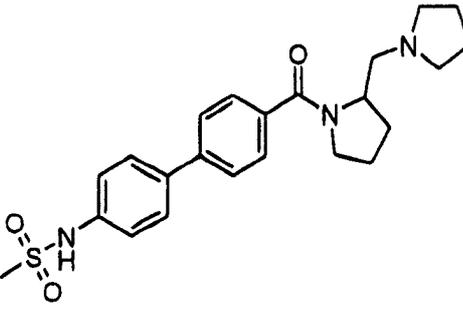
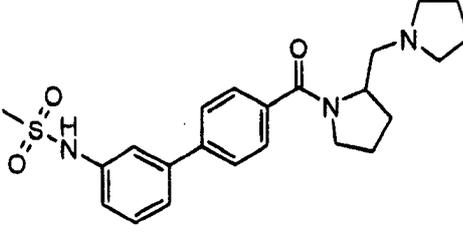
式	结构
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

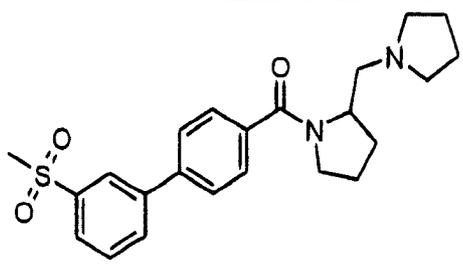
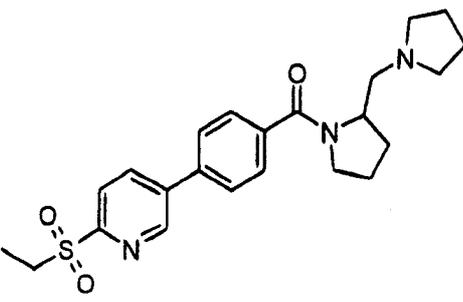
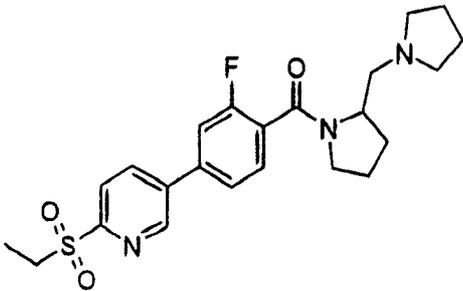
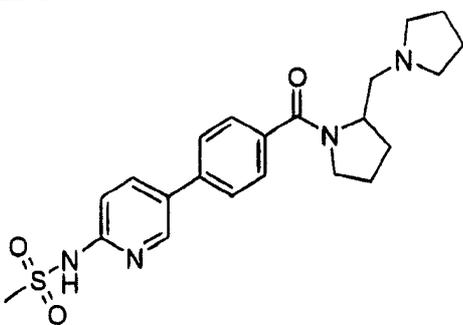
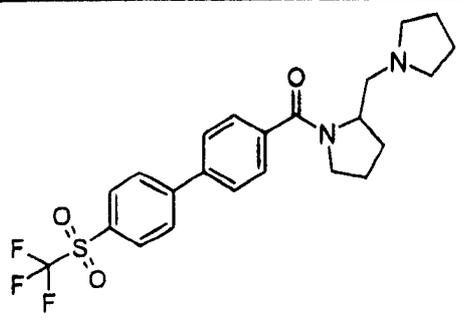
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	

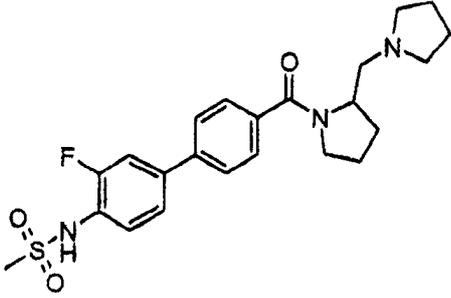
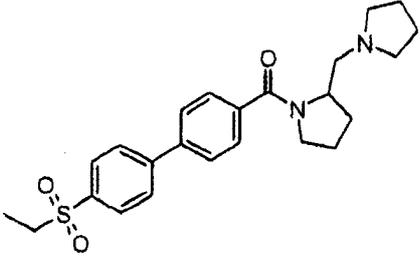
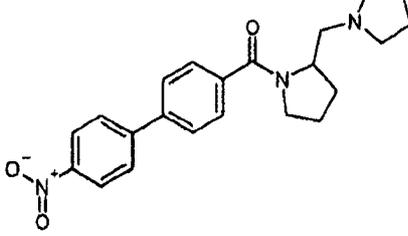
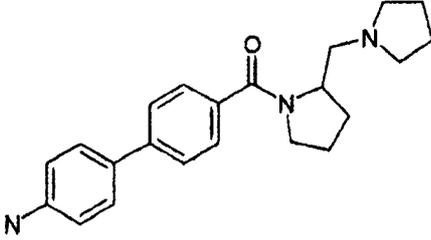
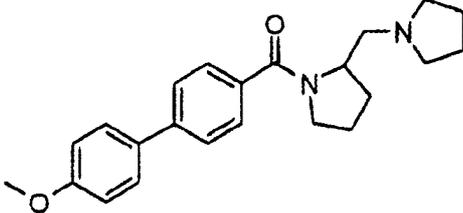
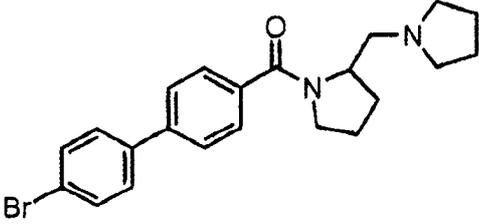
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	

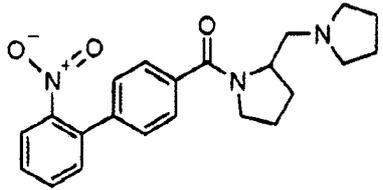
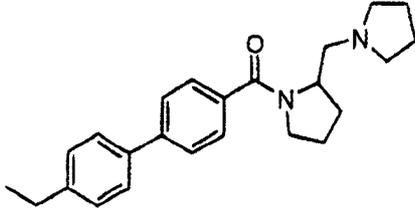
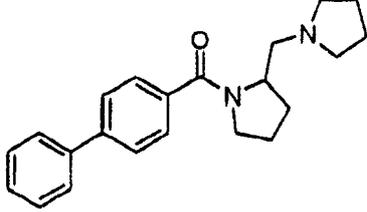
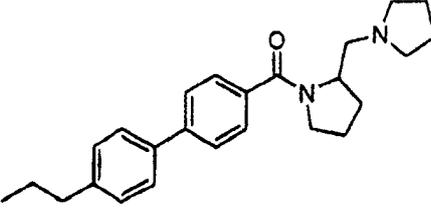
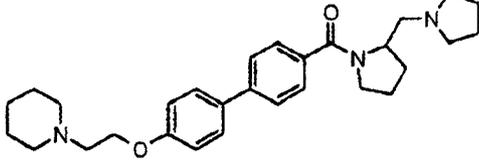
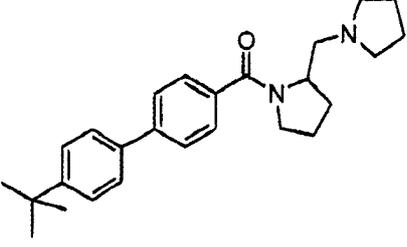
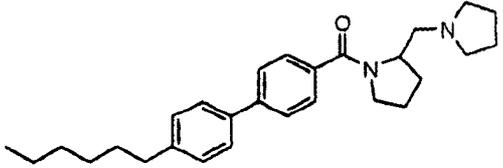


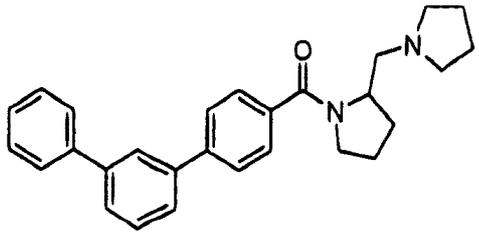
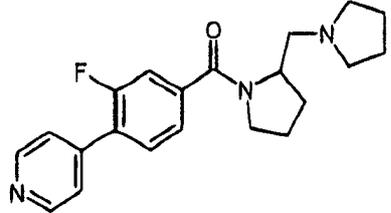
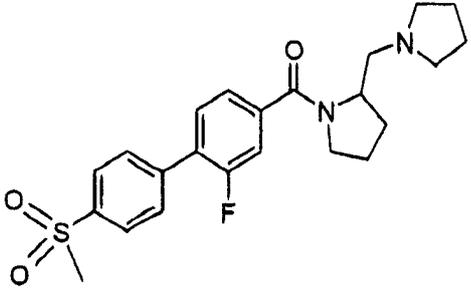
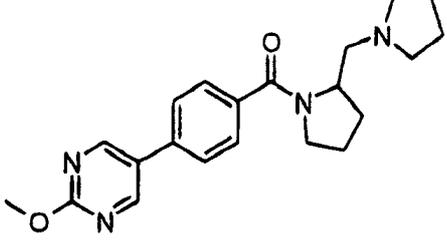
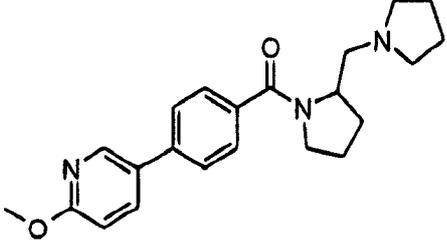
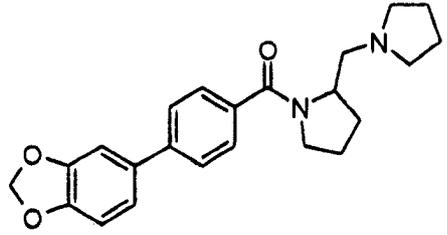
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	

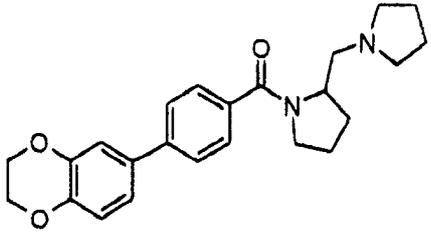
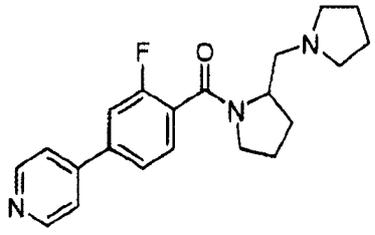
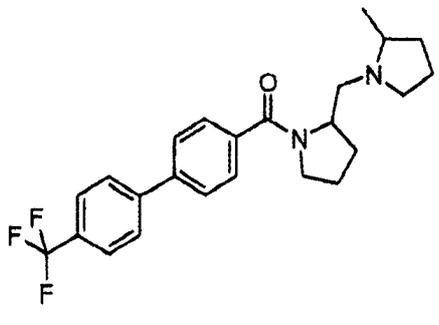
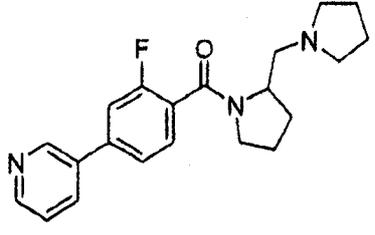
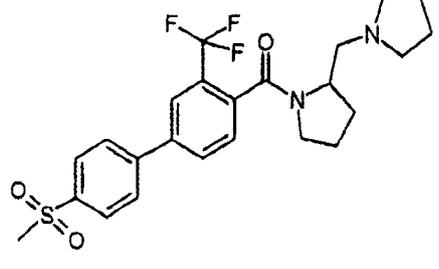
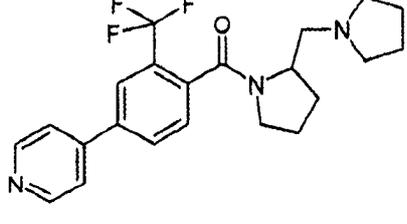
X29	
X30	
X31	
X32	
X33	

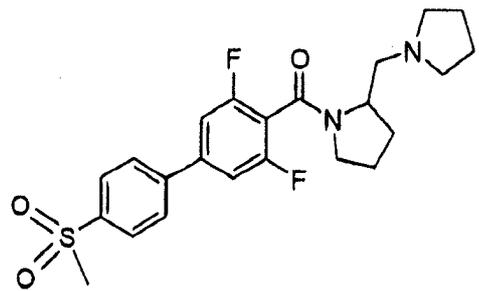
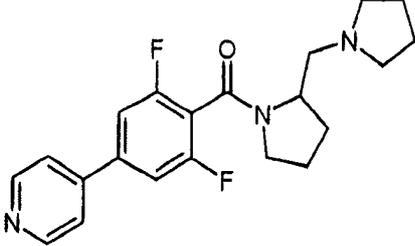
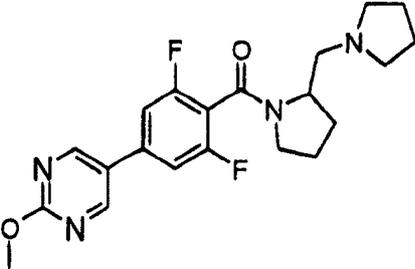
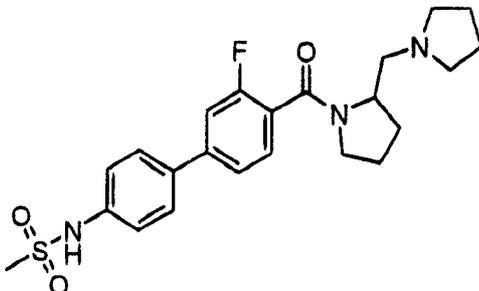
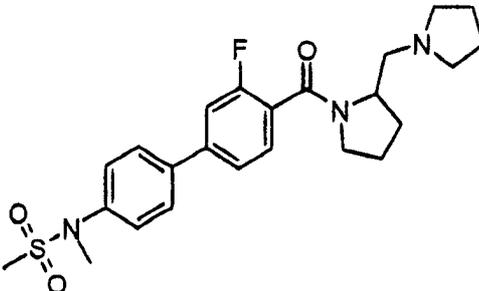
<p>X34</p>	
<p>X35</p>	
<p>X36</p>	
<p>X37</p>	
<p>X38</p>	

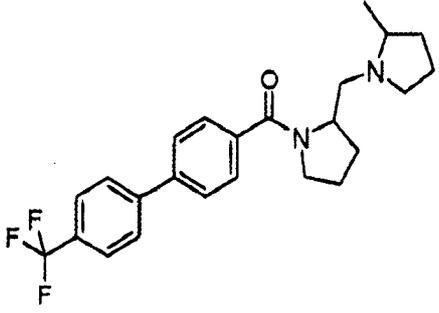
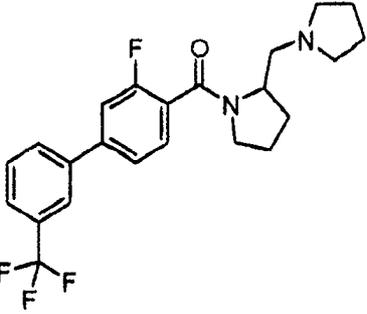
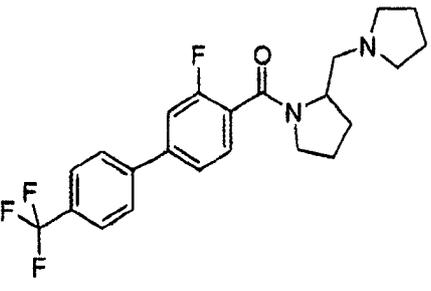
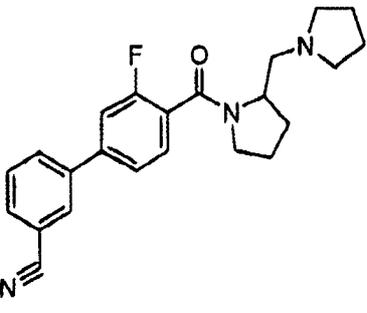
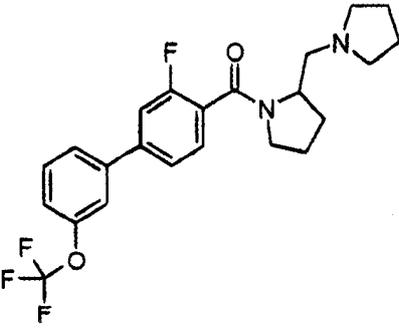
<p>X39</p>	
<p>X40</p>	
<p>X41</p>	
<p>X42</p>	
<p>X43</p>	
<p>X44</p>	

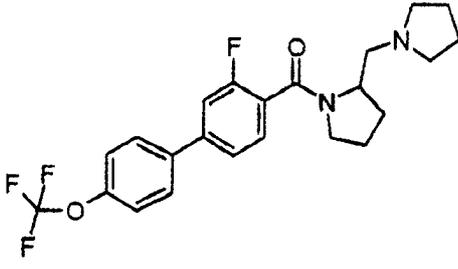
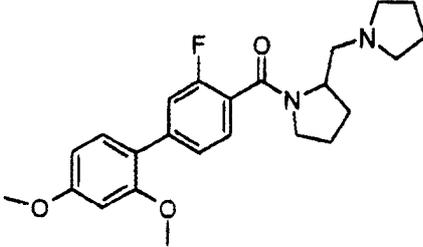
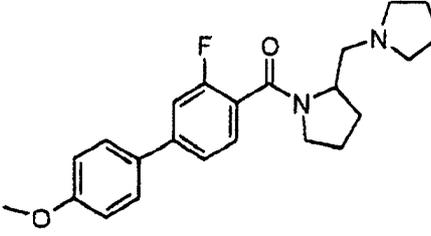
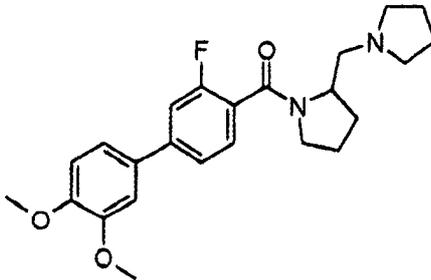
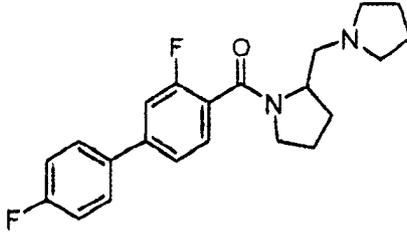
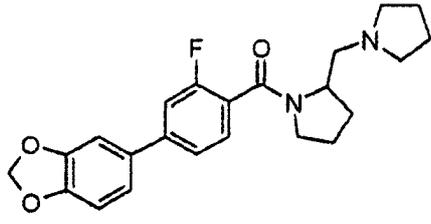
X45	
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	

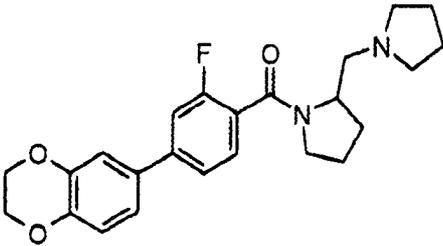
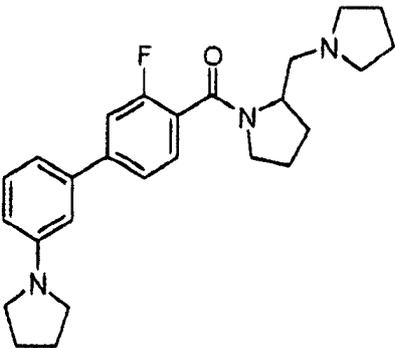
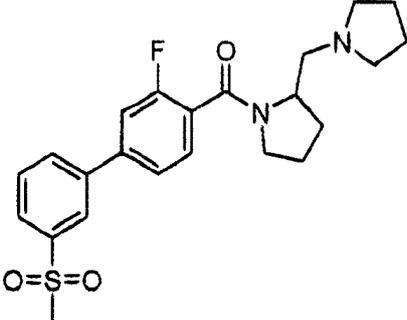
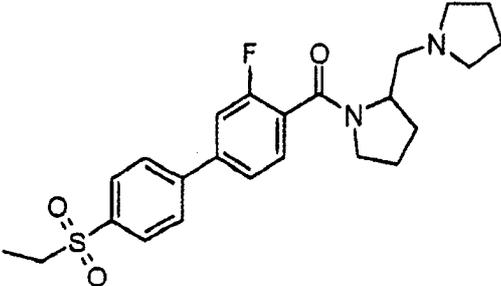
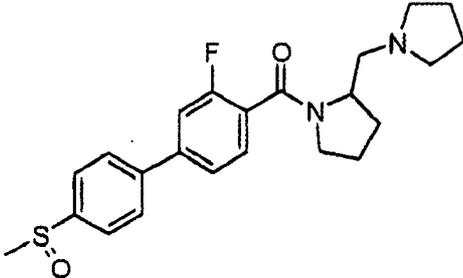
X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

X58	
X59	
X60	
X61	
X62	
X63	

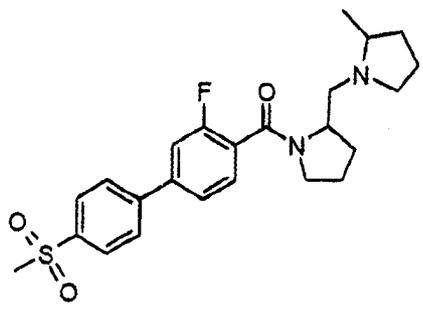
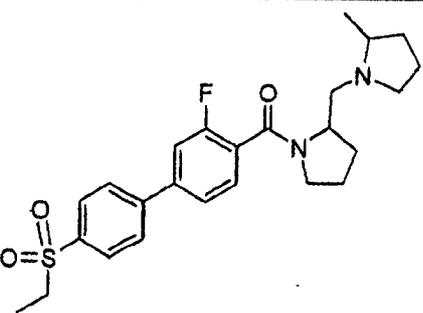
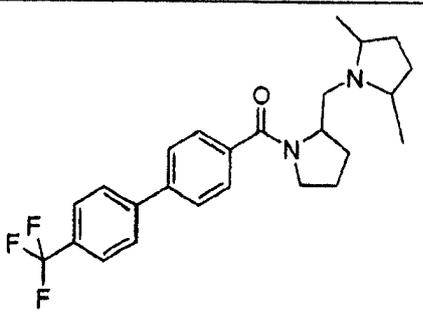
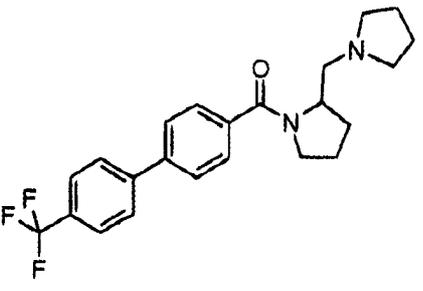
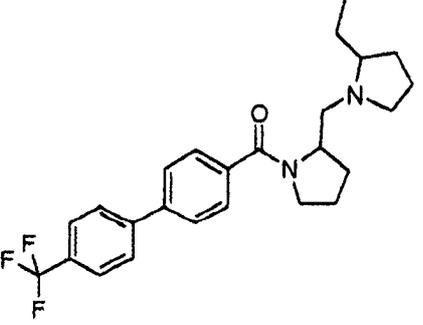
X64	
X65	
X66	
X67	
X68	

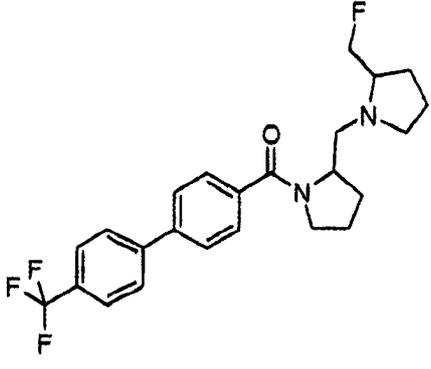
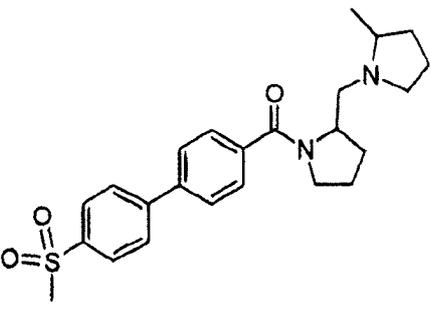
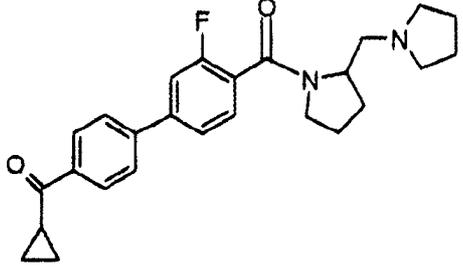
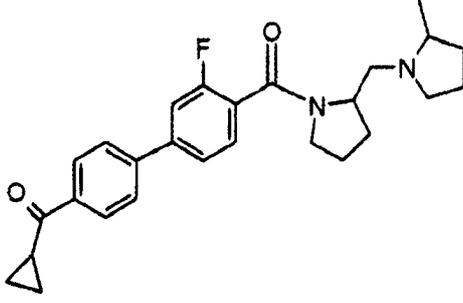
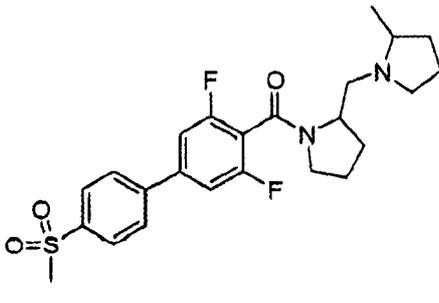
X69	
X70	
X71	
X72	
X73	

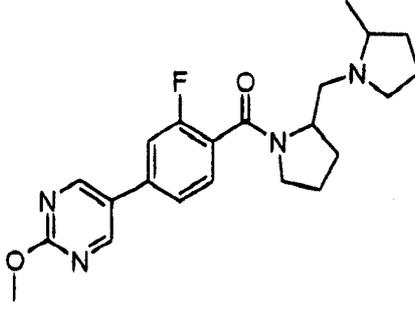
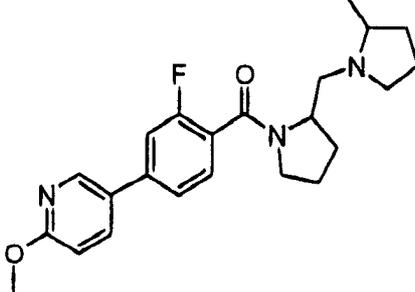
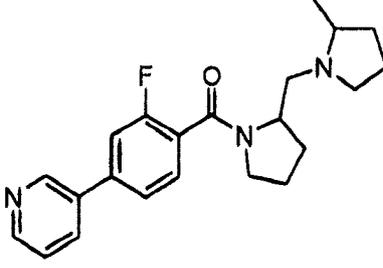
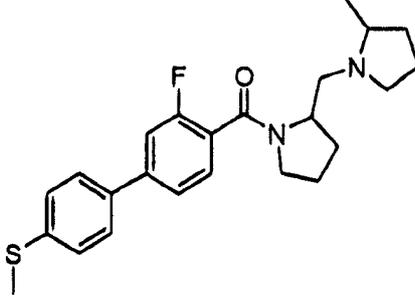
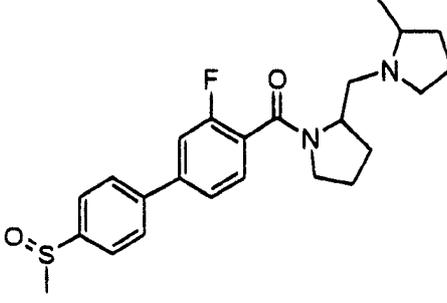
X74	
X75	
X76	
X77	
X78	
X79	

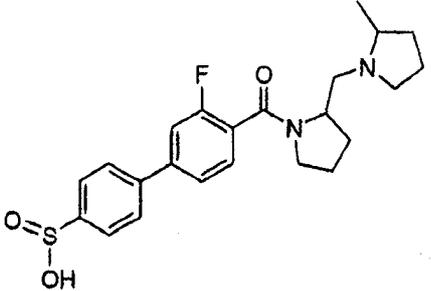
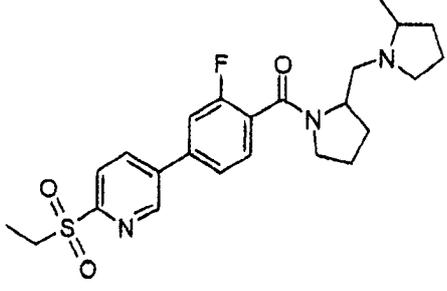
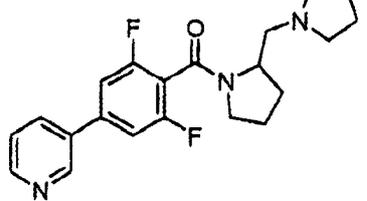
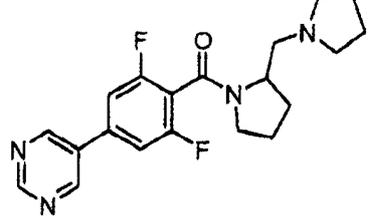
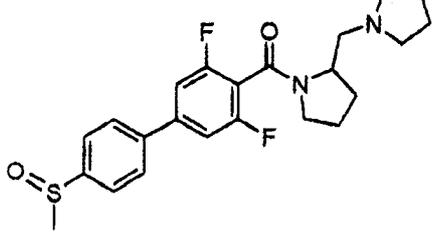
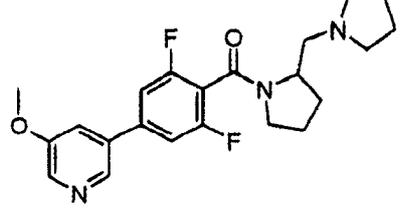
X80	
X81	
X82	
X83	
X84	

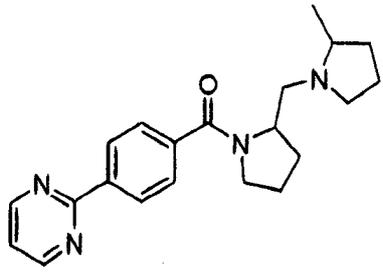
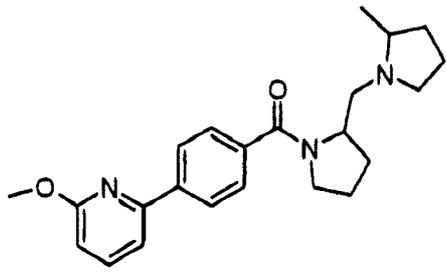
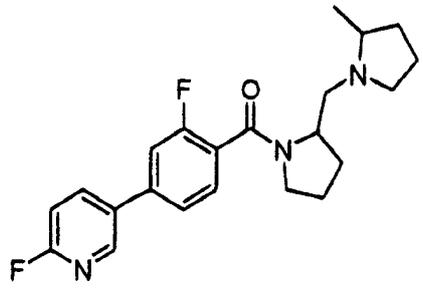
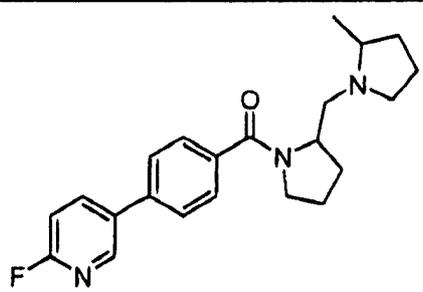
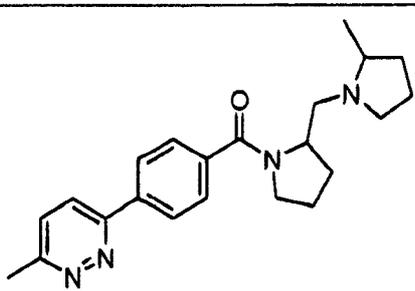
X85	
X86	
X87	
X88	
X89	

X90	 <chem>CC1(C)NCCC1C(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>
X91	 <chem>CC1(C)NCCC1C(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>
X92	 <chem>CC1(C)NCCC1C(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
X93	 <chem>CC1(C)NCCC1C(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
X94	 <chem>CCN(CC)C1CCC1C(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

X95	 <chem>FC1CCCN1CC(=O)c2ccc(cc2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3)</chem>
X96	 <chem>CC1CCCN1CC(=O)c2ccc(cc2-c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3)</chem>
X97	 <chem>CC1CCCN1CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(=O)CC4CC4)cc3</chem>
X98	 <chem>CC1CCCN1CC(=O)c2cc(F)ccc2-c3ccc(C(=O)CC4CC4)cc3</chem>
X99	 <chem>CC1CCCN1CC(=O)c2cc(F)c(F)cc2-c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>

X100	
X101	
X102	
X103	
X104	

X105	
X106	
X107	
X108	
X109	
X110	

X111	
X112	
X113	
X114	
X115	

或者它们的药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自以下的化合物:

- (1) (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (2) (2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- 5 (3) (4'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (4) (2'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (5) [4-(6-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (6) [4'-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-联苯-4-基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (7) (3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (8) (3,2'-二氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- 15 (9) (2'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (10) (4'-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮三氟乙酸盐;
- (11) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(3'-氟-联苯-4-基)-甲酮;
- 20 (12) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (13) (4-嘧啶-5-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (14) (2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)]-甲酮;
- 25 (15) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (16) (4-吡啶-3-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (17) (4-吡啶-2-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

- (18) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-4-甲腈;
- (19) (4-吡啶-2-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (20) (4-吡啶-4-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (21) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N,N-二甲基-4-磺酰胺;
- 5 (22) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N-叔丁基-4-磺酰胺;
- (23) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-4-磺酰胺;
- (24) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N-叔丁基-N-甲基-4-磺酰胺;
- 10 (25) 4'-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N-甲基-4-磺酰胺;
- (26) 1-{6-[4-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-苯基]-吡啶-3-基}-乙酮;
- (27) 4'-(2-(S)-吡咯烷-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N-甲基-4-甲酰胺盐酸盐;
- 15 (28) 4'-(2-(S)-吡咯烷-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-N,N-二甲基-4-甲酰胺盐酸盐;
- (29) 4'-(甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (30) [4'-(吡咯烷-1-羧基)-联苯-4-基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (31) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (32) N-[4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-4-基]-甲磺酰胺;
- 25 (33) N-[4'-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-羧基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺;
- (34) (3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-



酮;

(53) (3-氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲

酮;

(54) (2-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2S-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

5

(55) [4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(56) [4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

10

(57) (4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(58) [4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(59) (2-氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

15

(60) [2-(S)-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮异构体 1;

(61) [2-(S)-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮异构体 2;

20

(62) (2-氟-3-吡啶-4-基-苯基)-(2(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(63) (4'-甲磺酰基-4-三氟甲基-联苯-3-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

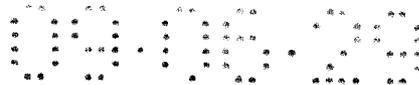
(64) (5-吡啶-4-基-2-三氟甲基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

25

(65) (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(66) (2,6-二氟-4-吡啶-4-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-





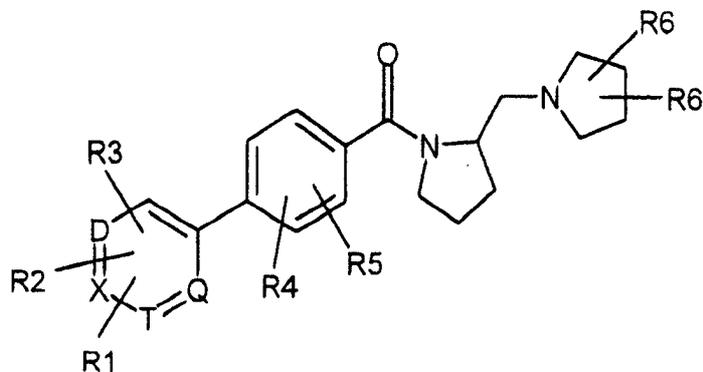
- (81) [4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-2-氟-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (82) (3-氟-3'-吡咯烷-1-基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 5 (83) (3-氟-3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (84) (4'-乙磺酰基-3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (85) (3-氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (86) (2-氟-4-嘧啶-5-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (87) [2-氟-4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 15 (88) [2-氟-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (89) [2-氟-4-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (90) (2-氟-4-喹啉-3-基-苯基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (91) (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- (92) (4'-乙磺酰基-3-氟-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- 25 (93) [2-(2,5-反-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (94) [2-(2,5-顺-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;

- (95) (2-(R)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (96) [2-(S)-(2-(R)-乙基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- 5 (97) [2-(S)-(2-(S)-氟甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-甲酮;
- (98) (4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- (99) (4'-环丙烷羰基-3-氟-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 10 (100) 环丙基-{3'-氟-4'-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-羰基]-联苯-4-基}-甲酮;
- (101) (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 15 (102) (2-氟-4-[2-甲氧基-嘧啶-5-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮 L-酒石酸盐;
- (103) (2-氟-4-[6-甲氧基-吡啶-3-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (104) (2-氟-4-吡啶-3-基-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 20 (105) (3-氟-4'-甲硫基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (106) (3-氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 25 (107) 3'-氟-4'-[(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-羰基]-联苯-4-亚磺酸;
- (108) [4-(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-2-氟-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮二盐酸盐;

- (109) (2,6-二氟-4-吡啶-3-基-苯基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (110) (2,6-二氟-4-嘧啶-5-基-苯基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- 5 (111) (3,5-二氟-4'-甲亚磺酰基-联苯-4-基)-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (112) ([2,6-二氟-4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-((S)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- (113) [2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-(4-嘧啶-2-基-苯基)-甲酮;
- 10 (114) [4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- (115) [2-氟-4-(6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮;
- (116) [4-(6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮; 和
- 15 (117) [4-(6-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮,
- 或它们的药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物, 该组合物包含药学上可接受的载体和具有下式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:

20



(I)

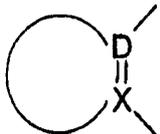
其中:

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮，前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮；

R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
5 -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、  
-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、  
-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>，

前提条件是当 D 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接；当 X 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接；当 T 为氮时，则 R1、R2 或 R3  
10 不与 T 连接；当 Q 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接；

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时，则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 ，当构成 5 元环时，可任选包含一个双键，  
当构成 6 元环时，可任选包含两个双键，并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

15 其中 m 为 1、2、3 或 4；

R4 和 R5 每次出现时独立地为 -H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R6 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>；

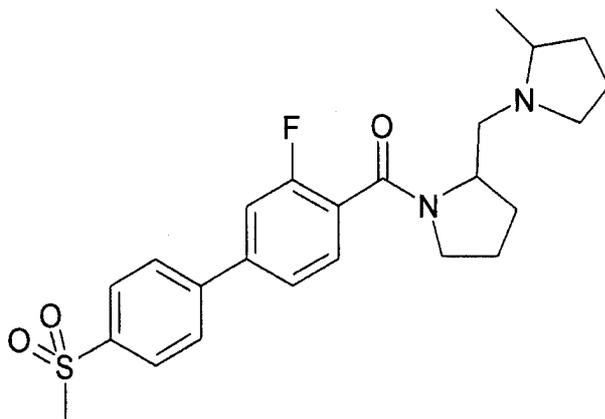
20 R7 和 R8 每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环烷基；

R9 每次出现时独立地为 -H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环。

25 15. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。

16. 下式化合物



,或其药学上可接受的盐。

17. (3-氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-[2-(S)-(2-(R)-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮或其药学上可接受的盐。

5 18. (3,5-二氟-4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(2-(S)-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮或其药学上可接受的盐。

19. (2-氟-4-[2-甲氧基-嘧啶-5-基]-苯基)-(2-(R)-甲基-1-(2-(S)-吡咯烷基甲基)吡咯烷-1-基)-甲酮或其药学上可接受的盐。

10 20. 一种药物组合物, 该组合物包含药学上可接受的载体和权利要求 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 权利要求 16 或 17 的的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肥胖症的药物中的用途。



# 中华人民共和国国家知识产权局

100032 北京市西城区金融街 27 号投资广场 B 座 19 层 中国专利代理(香港)有限公司 李连涛	发文日  2010 年 1 月 29 日
申请号: 2005800171466	
申请人: 伊莱利利公司	
发明名称: 组胺 H3 受体药物、其制备方法及治疗用途	

## 第 2 次审查意见通知书

1.  审查员已收到申请人于 2009 年 6 月 22 日提交的意见陈述书,在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

根据国家知识产权局专利复审委员会于 年 月 日作出的复审决定,审查员对上述专利申请继续实质审查。

2.  申请人于 年 月 日提交的修改文件,不符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定。

3. 继续审查是针对下述申请文件进行的:

上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换页。

前次审查意见通知书所针对的申请文件。

上述复审决定所确定的申请文件。

4.  本通知书未引用新的对比文件。

本通知书引用下述对比文件(其编号续前,并在今后的审查过程中继续沿用):

编号 文件号或名称 公开日期(或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

申请的内容属于专利法第 5 条规定的不授予专利权的范围。

说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

说明书的修改不符合专利法第 33 条的规定。

说明书的撰写不符合专利法实施细则第 18 条的规定。

关于权利要求书:

权利要求 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。

权利要求 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。

权利要求 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。

权利要求 属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。

权利要求 1,2,14 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

权利要求 不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。

权利要求 1,2,14 的修改不符合专利法第 33 条的规定。

权利要求 不符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。

权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。

权利要求 不符合专利法实施细则第 20 条的规定。



权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。

权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 条的规定。

权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

申请人应按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。

申请人应在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。

专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

7. 申请人应注意下述事项:

(1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的贰个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请将被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应符合专利法第 33 条和实施细则第 51 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。

(3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约, 申请人和/或代理人不得前来国家知识产权局专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有2页, 并附有下列附件:

引用的对比文件的复印件共\_\_\_\_\_份\_\_\_\_\_页。



## 第二次审查意见通知书

申请号：200580017146.6

针对申请人于2009-06-22提交的意见陈述书，经审查，提出如下审查意见：

1. 申请人针对权利要求1、2、14的修改，其中涉及将“其中R7'和R8'……一起构成3-7元环”修改为“其中R7'和R8'……一起构成3-7元环烷基”，上述修改超出了原说明书和权利要求书记载的范围，因此，权利要求1、2、14修改超范围，不符合专利法第33条的规定。

2. 权利要求1、2、14得不到说明书的支持。

2.1 权利要求1要求保护的是式I结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如：R1、R2和R3每次出现时独立的为-NR9C(O)NR7R8；R6每次出现时独立的为-NR7R8。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求1得不到说明书的支持，不符合专利法第26条第4款的规定。

2.2 权利要求2要求保护的是式II结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如：R1'为-NR9' C(O)NR7' R8'；R2'和R3'每次出现时独立地为-NR9' C(O)NR7' R8'；R6'每次出现时独立的为-NR7' R8'。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求2得不到说明书的支持，不符合专利法第26条第4款的规定。

2.3 权利要求14要求保护的是包含式I化合物的药物组合物，基于上述权利要求1的评述同样的理由，当式I的化合物得不到说明书的支持时，其相应的药物组合物也得不到说明书的支持，因此，权利要求14得不到说明书的支持，不符合专利法第26条第4款的规定。

基于上述理由，本申请按照目前的文本还不能被授予专利权。如果申请人按照本通知书提出的审查意见对申请文件进行修改，克服所存在的缺陷，则本申请可望被授予专利权。对申请文件的修改应当符合专利法第三十三条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围。

审查员：王大为  
代码：8A06

初审程序  
 实审程序

授权后程序  
 撤销程序

### 意见陈述书

请按照“注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S0662

XB10748186544

① 专 利 申 请	专 专	申请号或专利号	200580017146.6 	申请日	2005年3月25日
	或	发明创造名称	组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途		
	利	申请人或专利权人	伊莱利利公司		

② 陈述事项:

针对国家知识产权局于 2010 年 1 月 29 日发出的 第二次审查意见 通知书 (发文序号 \_\_\_\_\_) 陈述意见。

③ 陈述的意见:

请参见意见陈述书附页

共 3 页

④ 附件清单

已备案的证明文件名称: \_\_\_\_\_, 证明文件备案编号: \_\_\_\_\_

权利要求书第 2、3 和 34 页替换页, 共 1 份

修改手稿 1 份

⑤ 当事人或专利代理机构签字或者盖章

中国专利代理(香港)有限公司



2010 年 4 月 8 日

⑥ 国家知识产权局处理意见

**0-签章形审通过**

年 月 日

100012  
2010.2

12<sup>3</sup>/<sub>1</sub> 01<sup>3</sup>/<sub>1</sub> 108

## 意见陈述书附页

尊敬的审查员：

非常感谢审查员对本案作出的审查！

- 5 申请人认真研究了审查员的审查意见，据此修改了权利要求书。现随本意见陈述书提交修改后的权利要求书的全文替换页，并作说明和意见陈述如下。

一、关于专利法 33 条的问题

- 10 审查员认为申请人在答复第一次审查意见通知书时对权利要求 1、2 和 14 中的特征修改为“其中 R7 和 R8...一起构成 3-7 元环烷基”超出了原说明书和权利要求书的范围。为此，申请人将该表述还原为修改前的“其中 R7 和 R8...一起构成 3-7 元环”。由此克服了审查员所认为的修改超范围的问题。

15 二、关于专利法 26(4)的问题

审查员认为权利要求 1、2、14 得不到说明书支持。

- 申请人在答复第一次审查意见通知书中已经将上述权利要求中的“杂芳基”限定为含 5 个碳原子并含至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳环。同时，其他取代基例如烷基、环烷基均已被明确  
20 限定为具有一定的原子数目。因此，相信这些基团的定义均涵盖了合理的范围，能够得到说明书的支持。

审查员在本次审查意见通知书中给出的范围较广的基团的例子实际上均涉及基团 “NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>” 和 “-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>”。

- 25 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 以及 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 的定义分别为 “R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，其中 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环” 和 “R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 每次出现时独立地为 -H、任选被最多三个卤素取代的 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，其中 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环”。

由所述定义可知， $R^7$ 和 $R^8$ 以及 $R^7$ 和 $R^8$ 均被限定为H或 $C_{1-6}$ 烷基；因此，当它们与它们所链接的原子(即N原子)形成3-7元环时，该环的结构实际上也是有限的3-7元含氮饱和杂环。

因此，申请人相信 $R^7$ 和 $R^8$ 以及 $R^7$ 和 $R^8$ 定义中的“3-7元环”的范围也是清楚、明确且合理的。

申请人相信，基于说明书的公开，本领域技术人员可以预见权利要求所概括的化合物均能够实现本发明的目的。

基于上述原因，申请人认为权利要求1、2、14得到说明书支持，符合专利法第26条第4款的规定。

具体修改可参见随本意见陈述书所提交的权利要求书修改手稿。

申请人相信，上述修改和意见陈述基本上解决和克服了审查员在本次审查意见中所提出的问题 and 缺陷。为此，恳请审查员基于修改的文本继续审查本申请，如果审查员认为本申请仍存在不符合专利法及其实施细则相关规定之处，敬请审查员再给申请人一次修改文件和陈述意见的机会。如审查员在审查中需要与代理人做进一步讨论，请致电中国专利代理(香港)有限公司，电话010-66211588转香港办公室，代理人林毅斌。

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

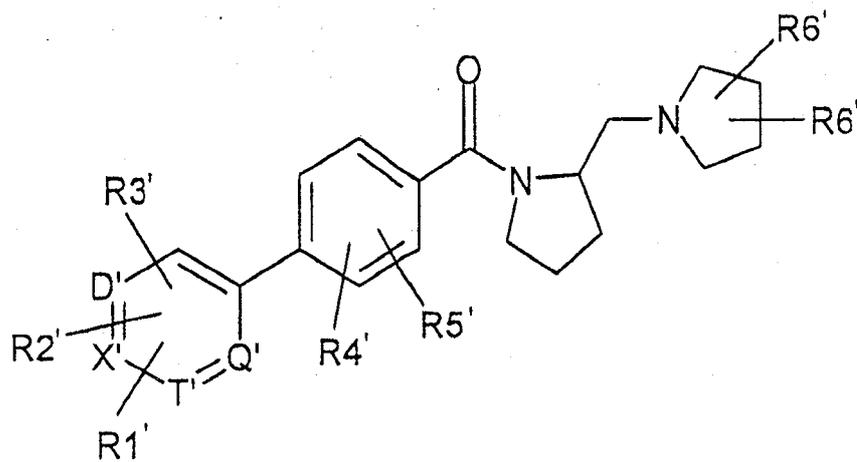
5 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环;

R9 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环,

10 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

2. 一种具有下式 II 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

15 Q', T', X'和 D'独立地为碳或氮, 前提条件是 Q', T', X'和 D'中最多两个为氮;

R1'为-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>'、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-NR<sub>9</sub>'SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-SR<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-S(O)R<sub>7</sub>'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-杂芳基-R<sub>9</sub>'、

20

R2'和 R3'每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、  
-C(O)R7'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7'R8'、-OCF<sub>3</sub>、-OR7'、-NO<sub>2</sub>、  
-NR7'R8'、-NR9'SO<sub>2</sub>R7'、-NR9'C(O)R7'、-NR9'CO<sub>2</sub>R7'、  
-NR9'C(O)NR7'R8'、-SR7'、-SO<sub>2</sub>R7'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7'R8'、  
5 -S(O)R7'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7'R8'、-杂芳基-R9'，

前提条件是当 D'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 D'连接；当 X'  
为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 X'连接；当 T'为氮时，则 R1'、R2'  
或 R3'不与 T'连接；当 Q'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 Q'连接；

其中 m 为 1、2、3 或 4；

10 R4'和 R5'每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-OR9'，前提条件是当 R4'为-H时，则 R5'不为-H，

R6'每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、  
-NH<sub>2</sub>、-NR7'R8'、-OH、-OR7'；

15 R7'和 R8'每次出现时独立地为-H、任选被最多三个卤素取代的  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7'和 R8'可与它们所连接的原子结合在一起构成  
3-7 元环；

R9'每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的  
环杂原子的单环芳族环，

20 前提条件是所述化合物不是[4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯  
基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 和 T 为碳。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 之一为氮。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 中有两个为氮。

25 6. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为碳，R1 连接于 X。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R4 为卤素。

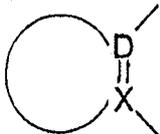
8. 权利要求 7 的化合物，其中一个独立出现的 R6 为-CH<sub>3</sub>，另一  
个独立出现的 R6 为 H。

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮，前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮；

R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
5 -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>，

前提条件是当 D 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接；当 X 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接；当 T 为氮时，则 R1、R2 或 R3  
10 不与 T 连接；当 Q 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接；

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时，则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 ，当构成 5 元环时，可任选包含一个双键，当构成 6 元环时，可任选包含两个双键，并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

15 其中 m 为 1、2、3 或 4；

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>；

20 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环；

R9 每次出现时独立地为-H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环。

25 15. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。



100035

北京市西城区桦皮厂胡同2号国际商会大厦16层 中国专利代理(香港)有限公司  
李连涛

发文日:

2010年10月08日



申请号或专利号: 200580017146.6

发文序号: 2010092800281730

申请人或专利权人: 伊莱利利公司

发明创造名称: 组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途

## 驳 回 决 定

( 进 入 国 家 阶 段 的 PCT 申 请 )

1. 根据专利法第 38 条及实施细则第 53 条的规定, 决定驳回上述专利申请, 驳回的依据是:

- 申请不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。
- 申请属于专利法第 5 条或者第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 申请不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。
- 申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。
- 申请不符合专利法第 22 条的规定。
- 申请不符合专利法第 26 条第 3 款或者第 4 款的规定。
- 申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。
- 申请不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 申请的修改不符合专利法第 33 条的规定。
- 申请不符合专利法实施细则第 20 条第 2 款的规定。
- 分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

2.  \_\_\_\_\_

详细的驳回理由见驳回决定正文部分(共 2 页)。

3. 本驳回决定是针对下列申请文件作出的:

- 原始提交的国际申请的中文文本或中文译文进行的。
- 下列申请文件进行的:
  - 2006 年 11 月 27 日提交的说明书第 1-912 段、说明书摘要;
  - 2009 年 6 月 22 日提交的权利要求第 9-13,16-21 项;
  - 2010 年 4 月 12 日提交的权利要求第 1-8,14,15 项。

4. 根据专利法第 41 条及实施细则第 60 条的规定, 申请人对本驳回决定不服的, 可以在收到本决定之日起 3 个月内向专利复审委员会请求复审。



审查员：王大为  
联系电话：62086318

审查部门：化学发明审查部

---

210408  
2010.2

纸件申请，回函请寄：100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 国家知识产权局专利局受理处收  
电子申请，应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外，以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。



## 驳回决定

(进入国家阶段的 PCT 申请)

申请号:2005800171466

### 一. 案由

本驳回决定涉及申请人为“伊莱利利公司”、申请日为2005年3月25日且于2006年11月27日进入中国国家阶段的申请号为200580017146.6、发明名称为“组胺H3受体药物、其制备方法及应用”的发明专利申请。

申请人于2006年11月27日提交了新的权利要求1-16。

应申请人提出的实质审查请求，审查员对本申请进行了实质审查，于2009年2月6日发出了第一次审查意见通知书，其中指出了权利要求1、2、14得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

申请人针对该第一次审查意见通知书于2009年6月22日提交了意见陈述书和修改后的申请文件，其中申请人用新的权利要求1-21替换了原权利要求1-16。

针对上述意见陈述书和修改后的申请文件，审查员于2010年1月29日发出了第二次审查意见通知书，其中指出了权利要求1、2、14得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

针对第二次审查意见通知书，申请人于2010年4月12日提交了意见陈述书和修改后的申请文件。

经审查，审查员仍然认为权利要求1、2、14得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。因此，针对申请人进入中国国家阶段时提交的说明书、说明书摘要以及2009年6月22日提交的权利要求第9-13、16-21项和2010年4月12日提交的权利要求1-8、14、15项做出本驳回决定。

### 二. 驳回理由

本申请的权利要求1、2、14得不到说明书的支持，不符合专利法第26条第4款的规定，具体理由如下：

1. 权利要求1要求保护的是式I结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如：R1、R2和R3每次出现时独立的为-NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>；R6每次出现时独立的为-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人



员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求 1 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

2. 权利要求 2 要求保护的是式 II 结构的化合物或其盐，其中涉及一些取代基定义范围过宽，例如： $R1'$  为  $-NR9' C(O)NR7' R8'$ ； $R2'$  和  $R3'$  每次出现时独立地为  $-NR9' C(O)NR7' R8'$ ； $R6'$  每次出现时独立的为  $-NR7' R8'$ 。对于本领域技术人员而言，随着碳原子数目、环数目、杂原子种类及数目等等的改变，以上基团对化合物的物理化学性质及药用效果的影响是很难预见的，所得到的化合物结构和性质均可能存在较大的差异，进而影响药物的吸收、转运、与药物靶点的作用以及代谢，因此，本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，不能得出当取代基为本权利要求定义的取代基时，由这些变量组成的通式化合物都能达到本发明的目的、解决所要解决的技术问题的结论。因此，权利要求 2 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

3. 权利要求 14 要求保护的是包含式 I 化合物的药物组合物，基于上述权利要求 1 的评述同样的理由，当式 I 的化合物得不到说明书的支持时，其相应的药物组合物也得不到说明书的支持，因此，权利要求 14 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

虽然申请人在意见陈述书中对“ $NR^7R^8$ ”和“ $-NR^7R^8$ ”进行了说明，但是说明书中并未提供上述提到的基团的实施例，而且当化合物选自上述基团组成的化合物时，其与说明书中给出的实施例化合物结构差别较大，尤其是当  $NR^7R^8$  或  $-NR^7R^8$  成环时，此时本领域技术人员根据现有技术以及说明书公开的技术情报，无法确定此时的化合物也具有本发明所声称的活性以及能够解决本发明所要解决的技术问题。

### 三. 决定

综上所述，本申请不符合专利法第26条第4款的规定，属于专利法实施细则第53条第（二）项规定的应当驳回的情形，因此根据专利法第38条对本申请予以驳回。

根据专利法第41条第1款的规定，申请人如果对本驳回决定不服，可以在收到本驳回决定之日起的三个月内，向中国国家知识产权局专利复审委员会请求复审。

审查员姓名:王大为  
审查员代码:181006

# 复 审 请 求 书

IF114323

CPCH0663530P-S0662

请按照“注意事项”正确填写本表各栏

此框内容由专利复审委员会填写

②	申请号	200580017146.6		 专利复审委员会 2011-02-15 收文		
专利 申 请	发明创造 名 称	组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途				
③	复 审 请 求 人	申 请 人	姓名或名称	伊莱利利公司	电 话	
		居民身份证号码或组织机构代码				
		电子邮箱				
		国籍或注册国家(地区)	美国	经常居所地或营业所所在地		
		邮政编码	详细地址	美国. 印第安纳州		
		申 请 人	姓名或名称			电 话
		国籍或注册国家(地区)	经常居所地或营业所所在地			
		邮政编码	详细地址			
④	收 件 人	姓名	电 话	电 子 邮 箱		
	邮政编码	详细地址				
⑤	专 利 代 理 机 构	名称	中国专利代理(香港)有限公司		机构代码	72001
	代 理 人 (1)	姓 名	李连涛		姓 名	
		执业证号	7200106982.2		执业证号	
		电 话	(852) 28284688		电 话	
⑥	<p>根据专利法第 41 条第 1 款及专利法实施细则第 60 条第 1 款的规定, 对国家知识产权局于发出的对上述专利申请的驳回决定不服, 请求复审。</p>					
 FW000000486983						
UK1100175P						

# 复 审 请 求 书

⑦请求复审的理由:

请参见复审请求书附页

共 4 页

⑧ 附件清单

文 件 名 称	份 数 及 页 数
<input checked="" type="checkbox"/> 附件 1 权利要求书第 1-3、34 页替换页	1 份, 每份 4 页
<input type="checkbox"/> 附件 2 权利要求书第 1-3、34 页修改手稿	1 份, 每份 4 页
<input type="checkbox"/> 附件 3	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 4	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 5	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 6	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 7	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 8	份, 每份 页
<input type="checkbox"/> 附件 9	份, 每份 页

⑨复审请求人或专利代理机构签字或者盖章

中国专利代理(香港)有限公司



2011年1月17日

⑩专利复审委员会处理意见

年 月 日

## 复审意见陈述书附页

尊敬的复审委合议组：

非常感谢合议组接收申请人提出的复审请求！

5 本申请原审查部分的审查员认为权利要求 1、2 和 14 得不到说明书的支持。

申请人认真研究了审查员的意见，尽管不同意其意见，但为了加速审查进程，还是对权利要求书做出进一步的修改。现随本复审意见陈述书提交权利要求书相关修改部分的替换页。在此，恳请合议组基  
10 于再次修改的权利要求书对本申请进行审查。具体说明和意见陈述如下。

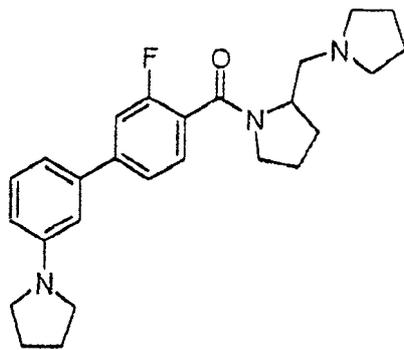
原审查部门审查员认为 R1-R3 的取代基定义范围过宽，本领域技术人员无法预见这些定义涵盖的所有化合物均能实现本发明的目的。

审查员具体列举了 R1-R3 独立为 -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>6</sup> 为 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>  
15 的情况。

为了加速审查进程，申请人删除了审查员反对的权利要求 1 中 R1、R2 和 R3 每次出现时独立为 -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 的定义。并对权利要求 2 和 14 作了类似修改。

至于审查员所认为的说明书中没有提供基团“NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>”和  
20 “-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>”(其中 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup>(或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup>)与其连接的氮结合在一起形成 3 至-7 元环)的具体实施例的观点，申请人不能同意。

例如，说明书中所提供的具有以下结构的化合物 X81



就具有基团 ，其相应于  $R^7$  和  $R^8$  (或  $R^7$  和  $R^8$ ) 与 N 结合在一起形成 5 元环。

如申请人在答复之前的审查意见通知书中所述，申请人已经将相关权利要求中的“杂芳基”限定为含 5 个碳原子并含至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳环。同时，其他取代基例如烷基、环烷基均已被明确限定为具有一定的原子数目。因此，相信这些基团的定义均涵盖了合理的范围，能够得到说明书的支持。

至于审查员所具体列举的基团涉及基团“ $NR^7R^8$ ”和“ $-NR^7R^8$ ”。基团  $-NR^9C(O)NR^7R^8$  已经被删除，而  $R^7$  和  $R^8$  以及  $R^7$  和  $R^8$  均被限定为 H 或  $C_{1-6}$  烷基；因此，当它们与它们所链接的原子(即 N 原子)形成 3-7 元环时，该环的结构实际上也是有限的 3-7 元含氮饱和杂环，且如上所述能够得到说明书具体实施例的支持。

因此，申请人相信现有权利要求中相关基团的定义范围清楚、明确且合理；因而申请人也相信，基于说明书的公开，本领域技术人员可以预见权利要求所概括的化合物均能够实现本发明的目的。

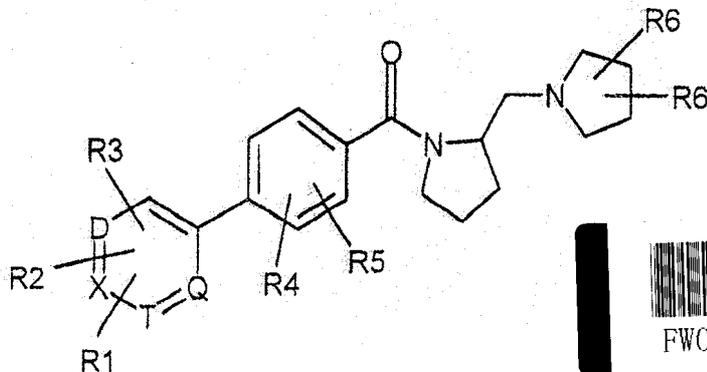
综上所述，申请人认为修改后的权利要求 1、2、14 得到说明书支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

具体修改可参见随本复审请求书所提交的权利要求书修改手稿。申请人还需声明的是，在提交本次复审请求书中，申请人删除或修改了部分技术方案，但申请人仍保留对这些技术方案的权利。

以上的陈述和权利要求的修改，相信已经克服了驳回决定通知书所指出的缺陷，敬请合议组在此基础上进行复审审查，并在新的文本的基础上撤销原驳回决定，以促使本申请早日获得授权。

如合议组在复审中需要与代理人做进一步讨论，请致电中国专利代理(香港)有限公司代理人林毅斌，电话 00852-25853515。非常感谢!

1. 一种具有下式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)



5 其中:

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮, 前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮;

R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、  
 -C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
 10 -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、  
 -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯  
 基-R<sub>9</sub>,

前提条件是当 D 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接; 当 X 为  
 氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接; 当 T 为氮时, 则 R1、R2 或 R3  
 15 不与 T 连接; 当 Q 为氮时, 则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接;

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时, 则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 , 当构成 5 元环时, 可任选包含一个双键, 当  
 构成 6 元环时, 可任选包含两个双键, 并且 1-3 个环原子任选为独立  
 选自 N、O 或 S 的杂原子;

20 其中 m 为 1、2、3 或 4;

R4 和 R5 每次出现时独立地为 -H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

R6 每次出现时独立地为 -H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

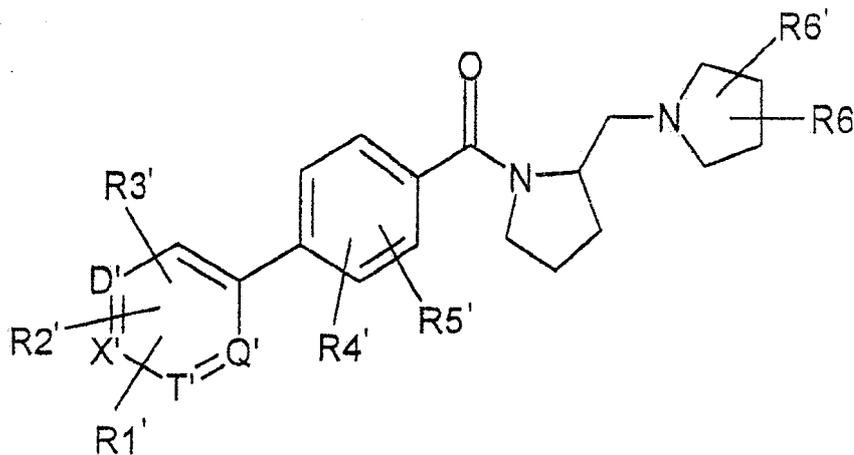
5 R7 和 R8 每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环;

R9 每次出现时独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环,

10 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

2. 一种具有下式 II 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

15 Q'、T'、X'和 D'独立地为碳或氮, 前提条件是 Q'、T'、X'和 D'中最多两个为氮;

R1'为 -卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>'、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-NR<sub>9</sub>'SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'C(O)R<sub>7</sub>'、-NR<sub>9</sub>'CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-SR<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-S(O)R<sub>7</sub>'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>'R<sub>8</sub>'、-杂芳基-R<sub>9</sub>',

20

5 R2'和 R3'每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R7'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7'R8'、-OCF<sub>3</sub>、-OR7'、-NO<sub>2</sub>、-NR7'R8'、-NR9'SO<sub>2</sub>R7'、-NR9'C(O)R7'、-NR9'CO<sub>2</sub>R7'、-SR7'、-SO<sub>2</sub>R7'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7'R8'、-S(O)R7'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7'R8'、-杂芳基-R9'，

前提条件是当 D'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 D'连接；当 X'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 X'连接；当 T'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 T'连接；当 Q'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 Q'连接；

其中 m 为 1、2、3 或 4；

10 R4'和 R5'每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-OR9'，前提条件是当 R4'为-H时，则 R5'不为-H，

R6'每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR7'R8'、-OH、-OR7'；

15 R7'和 R8'每次出现时独立地为-H、任选被最多三个卤素取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7'和 R8'可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环；

R9'每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环，

20 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 和 T 为碳。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 之一为氮。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 中有两个为氮。

25 6. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为碳，R1 连接于 X。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R4 为卤素。

8. 权利要求 7 的化合物，其中一个独立出现的 R6 为-CH<sub>3</sub>，另一个独立出现的 R6 为 H。

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮，前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮；

5 R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R7、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7R8、-OCF<sub>3</sub>、-OR7、-NO<sub>2</sub>、-NR7R8、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R7、-NR<sub>9</sub>C(O)R7、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R7、-SR7、-SO<sub>2</sub>R7、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7R8、-S(O)R7、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7R8、-杂芳基-R9、-苯基-R9，

10 前提条件是当 D 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接；当 X 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接；当 T 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 T 连接；当 Q 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接；

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时，则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 ，当构成 5 元环时，可任选包含一个双键，当构成 6 元环时，可任选包含两个双键，并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

15 其中 m 为 1、2、3 或 4；

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-NR7R8、-OH、-OR7；

20 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环；

R9 每次出现时独立地为-H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环。

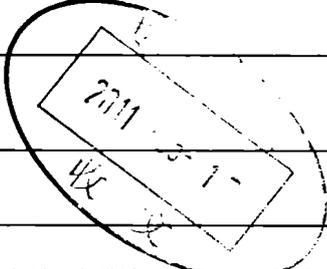
25 15. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。

邮 戳 日  
2011年5月4日

### 复审程序中意见陈述书

请按照本表“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S0662

② 专 利 申 请 号	专 利 或 利 申 请 号	专利申请号 200580017146.6 或 专利号 		①案件编号:
		发明创造名称 组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途		
③ 意 见 陈 述 人		<input type="checkbox"/> 专利权人 <input checked="" type="checkbox"/> 复审请求人 <input type="checkbox"/> 无效宣告请求人		
		姓名或名称 伊莱利利公司		电 话:
④ 专 机 利 代 理 构	名称 中国专利代理(香港)有限公司		专利代理机构 72001 代 码	
	代 理 人 (1)	姓 名	代 理 人 (2)	姓 名
		李连涛		执业证号
		执业证号		电话
7200106982.2		电话		
				
⑤ <input type="checkbox"/> 针对专利复审委员会于 ____年 ____月 ____日发出的上述专利申请/专利权的____通知书(发文序号____)陈述意见。				
<input checked="" type="checkbox"/> 针对 2011 年 1 月 17 日提出的 <input checked="" type="checkbox"/> 复审请求 补充意见。 <input type="checkbox"/> 无效宣告请求				
⑥ 具体陈述意见: 请参见附页				
				
⑦ 附件清单				
文 件 名 称				份 数 及 页 数
<input checked="" type="checkbox"/> 附件 1: 权利要求书第 2、3 和 34 页替换页				1 份, 每份 3 页
<input checked="" type="checkbox"/> 附件 2: 权利要求书第 2、3 和 34 页修改手稿				1 份, 每份 3 页
⑧ 意见陈述人或专利代理机构  中国专利代理(香港)有限公司			⑨ 专利复审委员会处理意见	
			2011 年 5 月 4 日	

## 复审程序中意见陈述书附页

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

CPCH0663530P-S060

①	专 专	申请号或专利号     200580017146.6
利 或 申	发明创造 名 称	组胺 H3 受体药物、其制备方法及其治疗用途
请 利	意见陈述人	伊莱利利公司
<p>②</p> <p>尊敬的复审委合议组：</p> <p>    为了加速审查进程，请求人希望对权利要求书作出进一步修改。具体是，删除权利要求 1、2 和 14 中 R6 或 R6' 为 NR7R8 或 NR7'R8' 的取值。</p> <p>    所述修改没有超出原说明书和权利要求书的范围，且有利于加速审查进程，恳请合议组同意，并基于修改后的权利要求书继续对本申请作出审查，撤回原驳回决定，以促进本申请的尽早授权。</p> <p>    如合议组在复审中需要与代理人做进一步讨论，请致电中国专利代理(香港)有限公司代理人林毅斌，电话 00852-25853515。</p> <p>    非常感谢！</p>		

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>;

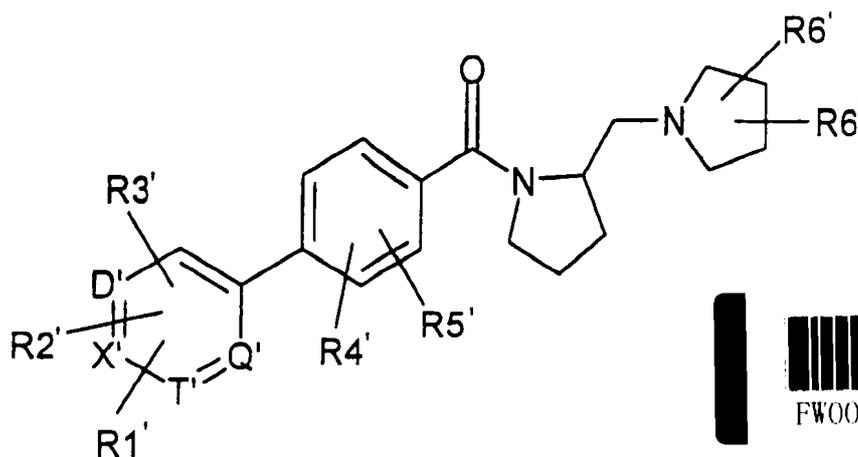
5 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, 其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环;

R9 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环,

10 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

2. 一种具有下式 II 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



(II)

其中:

15 Q'、T'、X'和 D'独立地为碳或氮, 前提条件是 Q'、T'、X'和 D'中最多两个为氮;

R1'为-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R7'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7'R8'、-OCF<sub>3</sub>、-OR7'、-NO<sub>2</sub>、-NR7'R8'、-NR9'SO<sub>2</sub>R7'、-NR9'C(O)R7'、-NR9'CO<sub>2</sub>R7'、-SR7'、-SO<sub>2</sub>R7'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7'R8'、-S(O)R7'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7'R8'、-杂芳基-R9',

20

R2'和 R3'每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、  
-C(O)R7'、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR7'R8'、-OCF<sub>3</sub>、-OR7'、-NO<sub>2</sub>、  
-NR7'R8'、-NR9'SO<sub>2</sub>R7'、-NR9'C(O)R7'、-NR9'CO<sub>2</sub>R7'、-SR7'、  
-SO<sub>2</sub>R7'、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR7'R8'、-S(O)R7'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR7'R8'、-  
5 杂芳基-R9'，

前提条件是当 D'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 D'连接；当 X'  
为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 X'连接；当 T'为氮时，则 R1'、R2'  
或 R3'不与 T'连接；当 Q'为氮时，则 R1'、R2'或 R3'不与 Q'连接；

其中 m 为 1、2、3 或 4；

10 R4'和 R5'每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-OR9'，前提条件是当 R4'为-H时，则 R5'不为-H，

R6'每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、  
-NH<sub>2</sub>、-OH、-OR7'；

15 R7'和 R8'每次出现时独立地为-H、任选被最多三个卤素取代的  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7'和 R8'可与它们所连接的原子结合在一起构成  
3-7 元环；

R9'每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的  
环杂原子的单环芳族环，

20 前提条件是所述化合物不是 [4-(6-氨基-5-羟基-吡啶-3-基)-苯  
基]-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 和 T 为碳。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 之一为氮。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 D、X、Q 或 T 中有两个为氮。

25 6. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为碳，R1 连接于 X。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R4 为卤素。

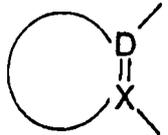
8. 权利要求 7 的化合物，其中一个独立出现的 R6 为-CH<sub>3</sub>，另一  
个独立出现的 R6 为 H。

Q、T、X 和 D 独立地为碳或氮，前提条件是 Q、T、X 和 D 中最多两个为氮；

5 R1、R2 和 R3 每次出现时独立地为-H、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-CN、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-杂芳基-R<sub>9</sub>、-苯基-R<sub>9</sub>，

10 前提条件是当 D 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 D 连接；当 X 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 X 连接；当 T 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 T 连接；当 Q 为氮时，则 R1、R2 或 R3 不与 Q 连接；

另一前提条件是当 D 和 X 为碳时，则 R1 和 R2 可与 D 和 X 一起

构成 5-6 元环 ，当构成 5 元环时，可任选包含一个双键，当构成 6 元环时，可任选包含两个双键，并且 1-3 个环原子任选为独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

15 其中 m 为 1、2、3 或 4；

R4 和 R5 每次出现时独立地为-H、-OH、-卤素、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R6 每次出现时独立地为-H、-卤素、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NH<sub>2</sub>、-OH、-OR<sub>7</sub>；

20 R7 和 R8 每次出现时独立地为-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中 R7 和 R8 可与它们所连接的原子结合在一起构成 3-7 元环；

R9 每次出现时独立地为-H 或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

其中所述杂芳基是指含 5 个原子以及至少一个选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环芳族环。

25 15. 权利要求 1-13 中任一项要求保护的式 I 化合物或其盐在制备用于治疗神经系统疾病的药物中的用途。