

196
#

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00014719 00000033
Fecha (AMD): 2000-09-01 16:12:14
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPLETA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 29

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ABBOTT LABORATORIES.-Solicitud de Patente de
Inención para "COMPUESTO DE DIHIDROPIRIDINA
CICLOPENTANONA UTILES COMO ABRIDORES DE
CANALES DE POTASIO".-Expediente número 00-014.719.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado de 8 de Junio de 2000 y a mi memorial de plazo de 19 de Julio del mismo año.
2. En relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual "El término prodroga resulta ambiguo; ya que no permite precisar el compuesto químico que se desea proteger y por lo tanto no puede delimitarse el alcance de la invención. Por este motivo, es necesario suprimir dicho término del capítulo reivindicatorio", atentamente me permito llamar su atención al hecho de que el término "prodroga" ó "prodrug" como se le conoce en el idioma inglés, es una expresión bien conocida para una persona versada en la materia. Dicho término hace referencia a **compuestos que son rápidamente transformados *in vivo* para suministrar el compuesto de la invención**, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, como así se manifiesta en la página 69 de la descripción. Una discusión más profunda se suministra en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14 de A.C.S Symposium Series, y en Edward B. Roche, de., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Con base en dichos documentos es claro que para la persona versada en la materia, las

“prodrogas” son compuestos que dan origen a los compuestos de la presente invención mediante mecanismos *in vivo* y que la obtención de los mismos es sencilla y bien conocida por los expertos en la materia con referencia a las enseñanzas de la bibliografía citada.

Sobre este particular, es importante comprender la importancia del empleo de dicha expresión dentro del contexto de la protección del objeto de la presente invención. La protección de las prodrogas de los compuestos de la presente solicitud **es claramente significativa para el solicitante de la presente invención, toda vez que dicha acción evita que un competidor potencial se beneficie de la invención, sin infringir el derecho de patente, suministrando de manera simple un compuesto de la presente solicitud enmascarado temporalmente como una prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.** Es extremadamente difícil, encontrar un término químico específico o pluralidad de términos para definir a aquellas prodrogas que den origen a los compuestos de la presente invención mediante mecanismos *in vivo*. Así, bajo aquellas circunstancias en donde no se puede definir de manera más precisa ciertas características, sin restringir **de manera indebida** el alcance de la invención, debe ser completamente permisible cualquier lenguaje funcional. Por consiguiente, no sería justo en el presente caso, que se requiera limitar el alcance de la protección disponible para esta invención, a prodrogas específicas que permitirían al competidor potencial beneficiarse del objeto de la invención, sin infringir el derecho de patente al emplear cualquier otro profármaco del compuesto de la presente solicitud no mencionado en las reivindicaciones.

En conclusión, el término “prodroga” **no resulta ambiguo y sí permite precisar el alcance de la invención si se tiene en cuenta que dicha**

carbono. Ejemplos representativos de alquilo inferior incluyen --pero no se limitan-- a metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, terc-butil, y similares.

Así, términos como “alquilo inferior” son perfectamente claros para el experto en el campo de la química. De igual manera, estos términos permiten precisar el alcance de una invención, toda vez que emplea un lenguaje funcional que no solo es conocido por la persona versada en la materia, sino que además es aceptado por diversas oficinas de patentes a nivel mundial. Por ejemplo, en la normatividad del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), en su artículo 6--, del cual me permito anexar copia-- se establece que las solicitudes deben contener una o más reivindicaciones que definan la materia para las cuales se solicita protección. De acuerdo con dicho artículo, las reivindicaciones deben ser claras y concisas y deben estar completamente soportadas por la descripción. No obstante la similitud entre los requerimientos de la Oficina de Patentes Colombiana y el PCT, existe una diferencia consistente en que las solicitudes presentadas bajo la PCT se admite el empleo del término “alquilo inferior”, como así se puede observar por ejemplo en la solicitud WO 99/06382 (copia adjunta de la página frontal y de la reivindicación 1).

Otro tanto ocurre, por ejemplo, en la Oficina de Patentes Europea. De acuerdo con la Regla 29 (Rule 29) (copia adjunta) de la Convención Europea de Patentes, “las reivindicaciones deben definir la materia para la cual se solicita protección en términos de las características técnicas de la invención”, es decir, dicha norma establece que **las reivindicaciones deben precisar la materia para la cual se solicita protección**. Aún cuando esta norma es en esencia la misma contenida en la legislación andina, la Oficina de Patentes Europea **admite el empleo del término “alquilo inferior”**, como así se puede observar por ejemplo en el documento EP 0 782 988 (copia adjunta de la página frontal y de la reivindicación 1).

De los anteriores hechos es posible concluir que el término "alquilo inferior" sí determina el alcance de la invención toda vez que permite realizar una búsqueda en el estado de la técnica que permita determinar la patentabilidad de una invención. De acuerdo con lo anterior, es evidente que este tipo de lenguaje funcional no solo es claro en el campo de la química, sino que además es plenamente aceptado en el campo de la propiedad industrial.

En conclusión, teniendo en cuenta los hechos anteriormente expuestos, de la manera más atenta queremos hacer notar al señor Examinador que el término "alquilo inferior" ó cualquier otro grupo designado como "inferior" al igual que el término "prodroga" --discutido en el punto anterior del presente memorial-- en ningún momento hacen imprecisas las reivindicaciones. Dichos términos son muy claros para el experto en la materia y son aún más claros para varias Oficinas de Patentes a nivel internacional.

No obstante, la anterior argumentación **el solicitante de la presente invención ha accedido a reemplazar dicho término por la expresión "alquilo C₁-C₄", de conformidad con lo establecido en la página 22 de la descripción.**

4. Anexas me permito presentar a usted:

(1) Nuevas páginas 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 y 81, correspondientes al capítulo reivindicatorio, **que reemplaza el originalmente presentado, en el cual:**

(a) Se ha eliminado el término "prodroga" de las reivindicaciones 1, 12, 13, 14, 15 y 23 con el fin de dar cumplimiento a las objeciones del señor Examinador.

201

- (b) Se ha modificado la reivindicación 1 para reemplazar el término "haloalqui" que aparece dentro de los sustituyentes establecidos para R³ por el término correcto "**haloalquil**". La inclusión incorrecta de dicho término fue debida a un error de transcripción; y
- (c) Se han modificado las reivindicaciones 1 y 12 con el fin de reemplazar la expresión "alquilo inferior" por la expresión "alquilo C₁-C₄", para dar cumplimiento a la objeción del señor Examinador
- (2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
- (3) Extracto en sus dos formas que reemplazan los originalmente presentados, el cual incluye la reivindicación 1.
5. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud estadinense número 09/262,441 de 4 de Marzo de 1999, junto con la traducción, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de **19 de Mayo de 2000**.
6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
 Enterprise Contract Management & BPM

204

Item	Expediente No	No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

un sobre 91 confiere
 arte final.

CALLE 72 NO. 5-83 - 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 212 6426 - 235 8846 - 346 1279 - 34580

BOGOTA - COLOMBIA S.A.

ABBOTT LABORATORIES

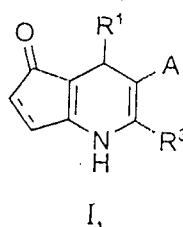
SOLICITUD DE PATENTE

EXPEDIENTE NO. 00

ARTE FINAL

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



o una sal, ester o amida del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la línea punteada representa la presencia de un enlace doble opcional;

R^1 es seleccionado del grupo que consiste de arilo y heteroarilo;

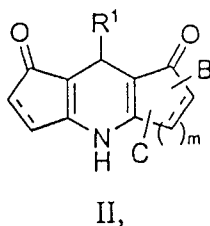
A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, haloalquil, heteroaril, nitro y $-C(O)R^2$, en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil e hidroxil;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil y haloalquil; y

A y R^3 tomado juntos con el anillo al cual están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros puede contener 1 o 2 enlaces dobles y puede ser substituido con 1 o 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquénil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquínil, arilalcoxi, haloalquénil, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquénil, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde R^4 y R^5 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 .

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde A es seleccionado el grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde A es seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, ciano, nitro, y haloalquil; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $C(O)R^2$; en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil, y R^3 es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $C(O)R^2$; , en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil, y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de alquil. .
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde R^2 es hidroxil.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7 que es ácido 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3- carboxílico.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es $C(O)R^2$; en donde R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquil, haloalquil, y hidroxil, y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de haloalquil.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es heteroaril; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde, A es tetrazol; y R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquil, y haloalquil.
12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene la fórmula II

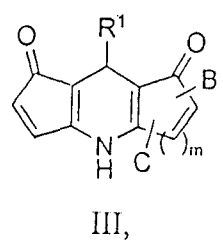


o una sal, ester, o amida del mismo farmacéuticamente aceptable en donde,

m es un entero 1-2; y

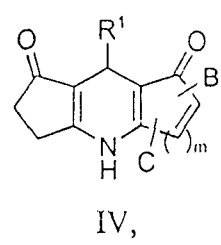
B y C son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquenal, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alquil, alquenal, arilalcoxi, haloalquenal, haloalquil, halógeno, hidroxil, hidroxialquenal, hidroxialquil, oxo, y $-NR^4R^5$ en donde, R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 .

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula III:



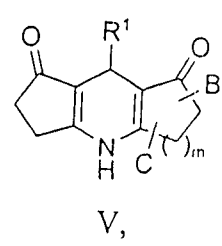
o una sal, ester o amida del mismo farmacéuticamente aceptable.

14.Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula IV:



o una sal, ester o amida del mismo farmacéuticamente aceptable.

15.Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tiene la fórmula V:



o una sal, ester o amida del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es aril;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es fenil;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 17 seleccionado del grupo que consiste de

8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin-1,7-diona,

8-(3-Cianofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-
1,7-diona,

8-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin -1,7-diona,

8-(3-Nitrofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-
1,7-diona,

8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]

piridin- 1,7-diona,

8-(3,4-Diclorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta[b,e]piridin-1,7 -
diona, y

8-(3-Iodo-4-fluorofenil)-2,3,4,5,6,8-hexahidro-diciclopenta
[b,e]piridin- 1,7-diona.

19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es heteroaril;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde,

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de benzoxadiazol,
benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzofuran,
furano, y tiofeno;

m es 1;

B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde

R¹ es 2,1,3-benzoxadiazol;

m es 1;

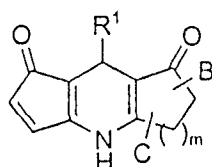
B es hidrógeno; y

C es hidrógeno.

22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 21 que es

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-2,3,4,5,6,8-hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin-1,7-diona.

23. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 que tenga la fórmula VI:



VI,

o una sal, ester, o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 23 en donde,
 m es 2;
 R¹ es arilo;
 B es hidrógeno; y
 C es hidrógeno.

25. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 23 en donde,
 m es 2;
 R¹ es fenil;
 B es hidrógeno; y
 C es hidrógeno.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 25 que es

9-(3-bromo-4-fluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]quinolina-1,8(4H)-diona.

27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 12 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
29. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 1.
30. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 12.
31. El método de acuerdo a la Reivindicación 29 en donde, dicha enfermedad es seleccionada en el grupo que consiste de asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes del intestino, neurodegeneración y embolia.

211
7

32. El método de acuerdo a la Reivindicación 30 en donde, dicha enfermedad es seleccionada en el grupo que consiste de asma, epilepsia, hipertensión, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, desórdenes alimentarios, incontinencia urinaria, desórdenes del intestino, neurodegeneración y embolia.



Publication number : **0 581 538 A1**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number : 93305829.9

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 403/14, C07D 403/04, A61K 31/41, C07D 401/14**

(22) Date of filing : 23.07.93

(30) Priority : 30.07.92 GB 9216264
30.07.92 GB 9216192
23.10.92 GB 9222261

(43) Date of publication of application :
02.02.94 Bulletin 94/05

(84) Designated Contracting States :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

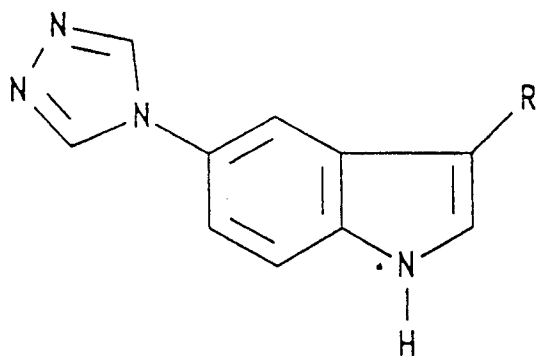
(71) Applicant : **MERCK SHARP & DOHME LTD.**
Hertford Road
Hoddesdon Hertfordshire EN11 9NU (GB)

(72) Inventor : **Baker, Raymond**
Bulls Cottage, Green Tye
Much Hadham, Hertfordshire SG10 6JN (GB)
Inventor : **Matassa, Victor Giulio**
The Duck Street Barns, Furneux Pelham
Hertfordshire SG9 0LA (GB)
Inventor : **Reeve, Austin John**
1260 Godfrey Way
Great Dunmow, Essex CM6 2SQ (GB)
Inventor : **Sternfeld, Francine**
10 Richmond Gardens
London NW4 4RT (GB)
Inventor : **Street, Leslie Joseph**
99 Spruce Hill
Harlow, Essex CM18 7ST (GB)

(74) Representative : **Thompson, John Dr. et al**
Merck & Co., Inc. European Patent
Department Terlings Park Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

(54) 4-Substituted 1,2,4-triazole derivatives.

(57) 4-substituted 1,2,4-triazole derivatives of formula I :



(I)

wherein R represents a 2-(dimethylamino)ethyl group, or a group of formula (i) or (ii) :

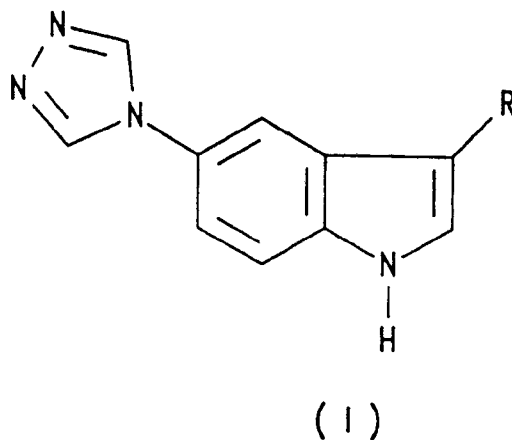
TABLE FOR DOSES CONTAINING FROM 26-100 MG OF THE
ACTIVE COMPOUND

Active Compound	Amount (mg)		
	26.0	50.0	100.0
Microcrystalline cellulose	52.0	100.0	200.0
Modified food corn starch	2.21	4.25	8.5
Magnesium stearate	0.39	0.75	1.5

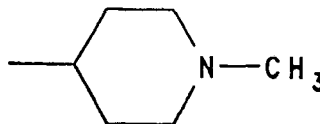
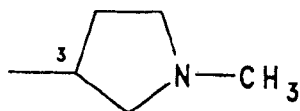
All of the active compound, cellulose, and a portion of the corn starch are mixed and granulated to 10% corn starch paste. The resulting granulation is sieved, dried and blended with the remainder of the corn starch and magnesium stearate. The resulting granulation is then compressed into tablets containing 1.0 mg, 2.0 mg, 25.0 mg, 26.0 mg, 50.0 mg and 100 mg of the active ingredient per tablet.

Claims

1. A compound of formula I:



wherein R represents a 2-(dimethylamino)ethyl group, or a group of formula (i) or (ii):



or a salt or prodrug thereof.

2. A compound selected from:
 (±)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
 3(R)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
 3(S)-N-methyl-3-[5-(1,2,4-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidine;
 and salts and prodrugs thereof.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number:

0 456 185 A2

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 91107400.3

(22) Date of filing: 07.05.91

(51) Int. Cl.⁵: **C07K 5/06**, C07D 277/30,
C07D 277/40, C07D 241/08,
C07D 417/12, C07D 403/12,
C07D 231/12, C07D 295/18,
A61K 31/495, A61K 31/425,
A61K 37/64

(30) Priority: 11.05.90 US 522349
09.08.90 US 564925
15.04.91 US 683663

(43) Date of publication of application:
13.11.91 Bulletin 91/46

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

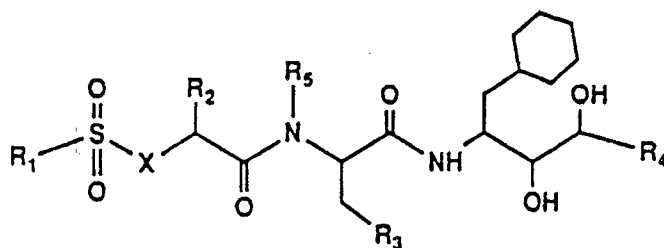
(71) Applicant: **ABBOTT LABORATORIES**
One Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500(US)

(72) Inventor: Rosenberg, Saul H.
1110 Fairlawn Drive
Libertyville, Illinois 60048(US)
Inventor: Denissen, Jon F.
3406 Lorient Drive
McHenry, Illinois 60050(US)

(74) Representative: Modiano, Guido et al
MODIANO, JOSIF, PISANTY & STAUB
Modiano & Associati Via Meravigli, 16
I-20123 Milano(IT)

(54) Renin inhibitors.

(57) A renin inhibiting compound of the formula:



wherein R₁ is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;
R₂ is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;
R₃ is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH₃S- or CH₃SCH₂-;
R₄ is isobutyl or cyclopropyl;
R₅ is hydrogen or loweralkyl; and
X is CH₂ or NH; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof; with the proviso that when X is NH and R₃ is 2-amino-4-thiazolyl, then R₄ is cyclopropyl.

EP 0 456 185 A2

able salt thereof.

Other representative cardiovascular agents include sympatholytic agents such as methyldopa, clonidine, guanabenz, reserpine and the like or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound of formula I and the cardiovascular agent can be administered at the recommended maximum clinical dosage or at lower doses. Dosage levels of the active compounds in the compositions of the invention may be varied so as to obtain a desired therapeutic response depending on the route of administration, severity of the disease and the response of the patient. The combination can be administered as separate compositions or as a single dosage form containing both agents.

In addition, the present invention is directed to the use of a compound of formula I to inhibit retroviral proteases and in particular to inhibit HIV-1 protease and HIV-2 protease. Compounds of formula I are useful for treatment or prophylaxis (in a human or other mammal) of diseases caused by retroviruses, especially acquired immune deficiency syndrome or an HIV infection.

The inhibitory potency of the compound of the invention against HIV protease can be determined by the following method.

Fluorogenic Assay for Screening Inhibitors of HIV Protease

A compound of the invention is dissolved in DMSO and a small aliquot further diluted with DMSO to 100 times the final concentration desired for testing. The reaction is carried out in a 6 X 50 mm tube in a total volume of 300 microliters. The final concentrations of the components in the reaction buffer are: 125 mM sodium acetate, 1 M sodium chloride, 5 mM dithiothreitol, 0.5 mg/ml bovine serum albumin, 1.3 μ M fluorogenic substrate, 2% (v/v) dimethylsulfoxide, pH 4.5. After addition of inhibitor, the reaction mixture is placed in the fluorometer cell holder and incubated at 30 °C for several minutes. The reaction is initiated by the addition of a small aliquot of cold HIV protease. The fluorescence intensity (excitation 340 nM, emission 490 nM) is recorded as a function of time. The reaction rate is determined for the first six to eight minutes. The observed rate is directly proportional to the moles of substrate cleaved per unit time. The percent inhibition is $100 \times (1 - (\text{rate in presence of inhibitor})/(\text{rate in absence of inhibitor}))$.

Fluorogenic substrate: Dabcyl-Ser-Gln-Asp-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-EDANS wherein DABCYL = 4-(4-dimethylamino-phenyl)azobenzoic acid and EDANS = 5-((2-aminoethyl)amino)-naphthalene-1-sulfonic acid.

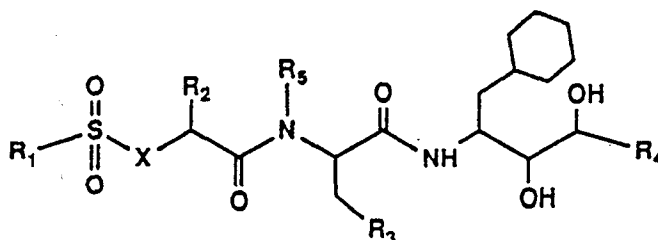
The antiviral activity of compound of the invention can be demonstrated using the following method.

A mixture of 0.1 ml (4×10^6 cells/ml) of H9 cells and 0.1 ml (100 infectious units) of HIV-1_{3B} is incubated on a shaker for 2 h. The resulting culture is washed three times, resuspended into 2 ml of medium, and treated with 10 μ l of the compound of the invention (5 mM in dimethylsulfoxide). The control culture is treated in an identical manner except the last step was omitted. After incubation of the culture for eight days without change of medium, an aliquot (0.1 ml) of the supernatant is withdrawn and incubated with fresh H9 cells on a shaker for 2 h. The resulting culture is washed three times, resuspended into 2 ml of medium, and incubated. Virus infectivity is determined using the Abbott HTLV-III antigen E.I.A. method (Paul, et al., J. Med. Virol., 22 357 (1987)).

The foregoing is merely illustrative of the invention and is not intended to limit the invention to the disclosed compounds. Variations and changes which are obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope and nature of the invention which are defined in the appended claims.

Claims

1. A compound of the formula:



wherein R₁ is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;

EP 0 456 185 A2

R₂ is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;

R₃ is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH₃S- or CH₃SCH₂-;

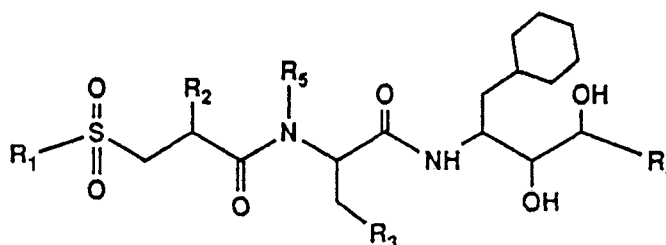
R₄ is isobutyl or cyclopropyl;

R₅ is hydrogen or loweralkyl; and

X is CH₂ or NH; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof; with the proviso that when X is NH and R₃ is 2-amino-4-thiazolyl, then R₄ is cyclopropyl.

2. The compound of Claim 1 wherein X is CH₂ and R₂ is benzyl.

3. A compound of the formula:



wherein R₁ is 4-piperazinyl, 1-methyl-4-piperazinyl, 1-methyl-1-oxo-4-piperazinyl, 2-oxo-4-piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl or 1-methyl-4-homopiperazinyl;

R₂ is benzyl, 2-phenylethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl;

R₃ is 4-thiazolyl, 2-amino-4-thiazolyl, 2-thiazolyl, 5-thiazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 1-imidazolyl, n-propyl, isopropyl, CH₃S- or CH₃SCH₂-;

R₄ is isobutyl or cyclopropyl; and

R₅ is hydrogen or loweralkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

4. The compound of Claim 3 wherein R₁ is 1-methyl-4-piperazinyl, R₂ is benzyl and R₃ is 4-thiazolyl or 2-amino-4-thiazolyl.

5. (2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane; or a pharmaceutically acceptable salt, ester or prodrug thereof.

6. A compound selected from the group consisting of:
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane hydrochloride; and
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methyl-piperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane methanesulfonate.

7. A compound selected from the group consisting of:
2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(2-aminothiazol-4-yl)Ala Amide of
(2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-6-methylheptane;
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(4-Thiazolyl)Ala Amide of (2S,3R,4S)-2-Amino-1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-4-(cyclopropyl)butane; and
(2S)-2-Benzyl-3-(1-methylpiperazin-4-ylsulfonyl)propionyl-(L)-(2-aminothiazol-4-yl)Ala Amide of

cant wishes to obtain a regional patent rather than a national patent, the request shall so indicate; if, under a treaty concerning a regional patent, the applicant cannot limit his application to certain of the states party to that treaty, designation of one of those states and the indication of the wish to obtain the regional patent shall be treated as designation of all the states party to that treaty; if, under the national law of the designated state, the designation of that state has the effect of an application for a regional patent, the designation of the said state shall be treated as an indication of the wish to obtain the regional patent;

- (iii) the name of and other prescribed data concerning the applicant and the agent (if any);
 - (iv) the title of the invention;
 - (v) the name of and other prescribed data concerning the inventor where the national law of at least one of the designated states requires that these indications be furnished at the time of filing a national application. Otherwise, the said indications may be furnished either in the request or in separate notices addressed to each designated office whose national law requires the furnishing of the said indications but allows that they be furnished at a time later than that of the filing of a national application.
- (2) Every designation shall be subject to the payment of the prescribed fee within the prescribed time limit.
- (3) Unless the applicant asks for any of the other kinds of protection referred to in article 43, designation shall mean that the desired protection consists of the grant of a patent by or for the designated state. For the purposes of this paragraph, article 2(ii) shall not apply.
- (4) Failure to indicate in the request the name and other prescribed data concerning the inventor shall have no consequence in any designated state whose national law requires the furnishing of the said indications but allows that they be furnished at a time later than that of the filing of a national application. Failure to furnish the said indications in a separate notice shall have no consequence in any designated state whose national law does not require the furnishing of the said indications.

ARTICLE 5

The description

The description shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art.

ARTICLE 6

The claims

The claim or claims shall define the matter for which protection is sought. Claims shall be clear and concise. They shall be fully supported by the description.

ARTICLE 7

The drawings

- (1) Subject to the provisions of paragraph (2)(ii), drawings shall be required when they are necessary for the understanding of the invention.

218
222

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



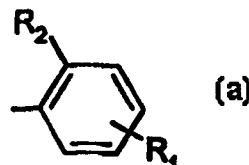
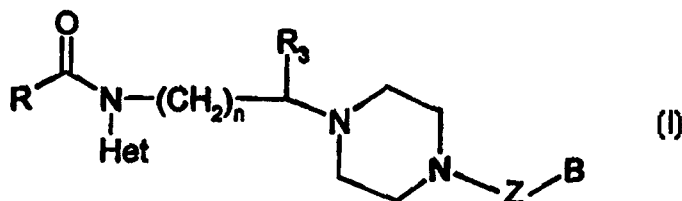
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 295/10, A61K 31/495	A1	(11) International Publication Number: WO 99/06382 (43) International Publication Date: 11 February 1999 (11.02.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/04796 (22) International Filing Date: 31 July 1998 (31.07.98) (30) Priority Data: MI97A001862 1 August 1997 (01.08.97) IT MI97A001863 1 August 1997 (01.08.97) IT (71) Applicant (for all designated States except IT): RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY [CH/CH]; Piazza Boffalora, 4, CH-6830 Chiasso (CH). (71) Applicant (for IT only): RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A. [IT/IT]; Via M Civitali, 1, I-20148 Milano (IT). (72) Inventors: LEONARDI, Amedeo; Via A. Poliziano, 16, I-20154 Milano (IT). MOTTA, Gianni; Via Ungaretti, 10, I-20030 Barlassina (IT). RIVA, Carlo; Via Walder, 10, I-21100 Varese (IT). GUARNERI, Luciano; Via Canova, 18, I-20024 Garbagnate Milanese (IT). POGGESI, Elena; Via Ricciarelli, 37, I-20148 Milano (IT). (74) Agent: SERJEANTS; 25 The Crescent, King Street, Leicester LE1 6RX (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: 1,4-DISUBSTITUTED PIPERAZINES

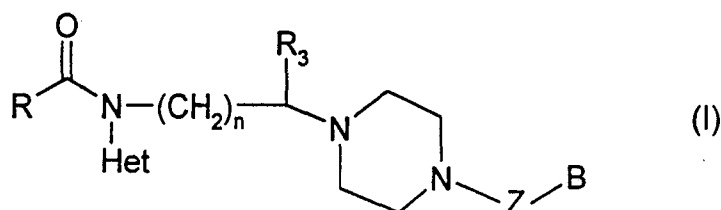
(57) Abstract

Compounds of formula (I) (n = 1 or 2, Het = monocyclic heteroaryl, R = cycloalkyl or monocyclic heteroaryl, R₃ = H or lower alkyl, Z = bond, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂CH(OH)-, -O-, -OCH₂- or -C(O)-, B = substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl) bind to 5HT_{1A} receptors and are therefore useful for the treatment of neuromuscular dysfunctions of the lower urinary tract. The compounds in which Z = bond, B = a substituted phenyl group of formula (a) (R₁ = H, halogen, alkoxy, NO₂, NH₂, NH(acyl), NHSO₂(alkyl), R₂ = halogen, alkoxy, polyfluoroalkoxy, CN, CONH₂; provided that if R₁ NH(acyl) or NHSO₂(alkyl) then R₂ = polyfluoroalkoxy) and the compounds in which Z = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂CH(OH)-, -O-, -OCH₂- or -C(O)- are claimed per se; other compounds are claimed for use in preparation of medicaments for treating neuromuscular dysfunctions of the lower urinary tract.



CLAIMS

1. A compound of the formula



wherein

n is 1 or 2,

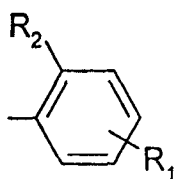
Het represents a monocyclic heteroaryl group,

R represents a cycloalkyl or a monocyclic heteroaryl group,

10 R₃ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group,

Z represents a bond or a group of the formula -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂CH(OH)-, -O-, -OCH₂- or -C(O)-, each of which is depicted with its left end being the end which attaches to the piperazine ring and its right end being the end which attaches to group B,

15 B represents a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl radical, with the proviso that when Z represents a bond, B represents a substituted phenyl group of the formula



wherein

20 R₁ represents a hydrogen or halogen atom or an alkoxy, nitro, amino, acylamino or alkylsulphonylamino group, and

R₂ represents a halogen atom or an alkoxy, polyfluoroalkoxy, cyano or carbamoyl group, but

25 if R₁ does not represent an acylamino or alkylsulphonylamino group, then R₂ represents a polyfluoroalkoxy group;

or an enantiomer, diastereomer, N-oxide, crystalline form, hydrate, active metabolite or pharmaceutically acceptable salt of such a compound.

2. A compound according to claim 1 in which n is 1.

30

3. A compound according to claim 1 or claim 2 in which R represents a cyclohexyl group.

(2) Die erneute Hinterlegung ist im Fall von Absatz 1 Buchstabe a bei der Hinterlegungsstelle vorzunehmen, bei der die ursprüngliche Hinterlegung vorgenommen wurde; sie kann in den Fällen des Absatzes 1 Buchstabe b bei einer anderen für die Anwendung der Regel 28 anerkannten Hinterlegungsstelle vorgenommen werden.

(3) Ist die Hinterlegungsstelle, bei der die ursprüngliche Hinterlegung vorgenommen wurde, für die Anwendung der Regel 28 entweder insgesamt oder für die Art des biologischen Materials, zu der die hinterlegte Probe gehört, nicht mehr anerkannt oder hat sie die Erfüllung ihrer Aufgaben in bezug auf hinterlegtes biologisches Material vorübergehend oder endgültig eingestellt und erfolgt die in Absatz 1 genannte Mitteilung der Hinterlegungsstelle nicht innerhalb von sechs Monaten nach dem Eintritt dieses Ereignisses, so beginnt die in Absatz 1 genannte Dreimonatsfrist zu dem Zeitpunkt, in dem der Eintritt dieses Ereignisses im Amtsblatt des Europäischen Patentamts veröffentlicht wurde.

(4) Jeder erneuten Hinterlegung ist eine vom Hinterleger unterzeichnete Erklärung beizufügen, in der bestätigt wird, daß das erneut hinterlegte biologische Material dasselbe wie das ursprünglich hinterlegte ist.

(5) Wird die erneute Hinterlegung nach dem Budapester Vertrag über die internationale Anerkennung der Hinterlegung von Mikroorganismen für die Zwecke von Patentverfahren vom 28. April 1977 vorgenommen, so gehen die Vorschriften dieses Vertrages vor.

Regel 29

Form und Inhalt der Patentansprüche

(1) Der Gegenstand des Schutzbegehrens ist in den Patentansprüchen durch Angabe der technischen Merkmale der Erfindung anzugeben. Wo es zweckdienlich ist, haben die Patentansprüche zu enthalten:

a) Die Bezeichnung des Gegenstands der Erfindung und die technischen Merkmale, die zur Festlegung des beanspruchten Gegenstands der Erfindung notwendig sind, jedoch in Verbindung miteinander zum Stand der Technik gehören;

b) einen kennzeichnenden Teil, der durch die Worte "dadurch gekennzeichnet" oder "gekennzeichnet durch" eingeleitet wird und die technischen Merkmale bezeichnet, für die in Verbindung mit den unter Buchstabe a angegebenen Merkmalen Schutz begehrt wird.

(2) Vorbehaltlich Artikel 82 können in einer europäischen Patentanmeldung zwei oder mehr unabhängige Patentansprüche der gleichen Kategorie (Erzeugnis, Verfahren, Vorrichtung oder Verwendung) enthalten

(2) In the case provided for in paragraph 1(a), the new deposit shall be made with the depositary institution with which the original deposit was made; in the cases provided for in paragraph 1(b), it may be made with another depositary institution recognised for the purposes of Rule 28.

(3) Where the institution with which the original deposit was made ceases to be recognised for the purposes of Rule 28, either entirely or for the kind of biological material to which the deposited sample belongs, or where that institution discontinues, temporarily or definitively, the performance of its functions as regards deposited biological material, and the notification referred to in paragraph 1 from the depositary institution is not received within six months from the date of such event, the three-month period referred to in paragraph 1 shall begin on the date on which this event is announced in the Official Journal of the European Patent Office.

(4) Any new deposit shall be accompanied by a statement signed by the depositor certifying that the newly deposited biological material is the same as that originally deposited.

(5) If the new deposit has been made under the provisions of the Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent Procedure of 28 April 1977, the provisions of that Treaty shall prevail.

Rule 29

Form and content of claims

(1) The claims shall define the matter for which protection is sought in terms of the technical features of the invention. Wherever appropriate claims shall contain:

(a) a statement indicating the designation of the subject-matter of the invention and those technical features which are necessary for the definition of the claimed subject-matter but which, in combination, are part of the prior art;

(b) a characterising portion - preceded by the expression "characterised in that" or "characterised by" - stating the technical features which, in combination with the features stated in sub-paragraph (a), it is desired to protect.

(2) Subject to Article 82, a European patent application may contain two or more independent claims in the same category (product, process, apparatus or use)

221
228

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 782 988 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
09.07.1997 Bulletin 1997/28

(21) Application number: 96923100.0

(22) Date of filing: 16.07.1996

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 209/42**, C07D 401/06,
C07D 403/06, C07D 405/06,
C07D 409/06, A61K 31/40,
A61K 31/41, A61K 31/44,
A61K 31/445, A61K 31/535

(86) International application number:
PCT/JP96/01979

(87) International publication number:
WO 97/03964 (06.02.1997 Gazette 1997/07)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority: 18.07.1995 JP 181950/95

(71) Applicant: KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
Chiyoda-ku, Tokyo 100 (JP)

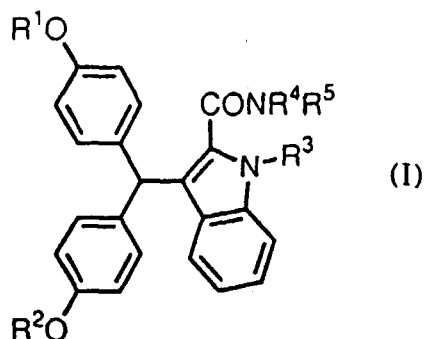
(72) Inventors:
• MACHII, Daisuke
Shizuoka 411 (JP)

• TAKAI, Haruki
Kanagawa 246 (JP)
• SUZUKI, Koji
Shizuoka 411 (JP)
• KOSAKA, Nobuo
Shizuoka 411 (JP)
• SATO, Soichiro
Shizuoka 411 (JP)

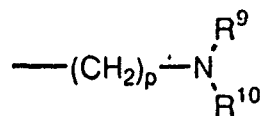
(74) Representative: VOSSIUS & PARTNER
Postfach 86 07 67
81634 München (DE)

(54) **INDOLE DERIVATIVES**

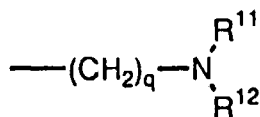
(57) The present invention relates to indole deriva-
tives represented by formula (I):



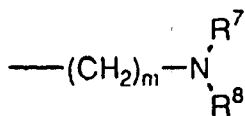
R³ represents hydrogen, lower alkyl, or



and R⁴ and R⁵ represent hydrogen, lower alkyl, alicyclic
alkyl, substituted or unsubstituted aryl, a substituted or
unsubstituted heterocyclic group,



wherein R¹ and R² independently represent hydrogen,
lower alkyl, -O-(CH₂)_n-OR⁶, or



or -(CH₂)_r-R¹³, or pharmaceutically acceptable salts
thereof.

EP 0 782 988 A1

Reference Example 3

3-[Bis[4-(methoxymethoxy)phenyl]methyl]-1-(2-dimethylaminoethyl)indole-2-carboxylic acid

The crude ethyl 3-[bis[4-(methoxymethoxy)phenyl]methyl]-1-(2-dimethylaminoethyl)indole-2-carboxylate (16.4 g, approximately 27.0 mmol) obtained in Reference Example 2 was dissolved in 100 ml of ethanol, and a 2N aqueous sodium hydroxide solution (40 ml) was added thereto, followed by heating under reflux for 3 hours. The solvent was distilled off under reduced pressure, water was added to dissolve the residue, and the pH of the solution was adjusted to 5 by adding 2N hydrochloric acid, followed by extraction with chloroform. The resulting organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to give 14.4 g of a crude product. The obtained crude product was crystallized from ethyl acetate to give 8.9 g (yield: 64%) of the title compound.

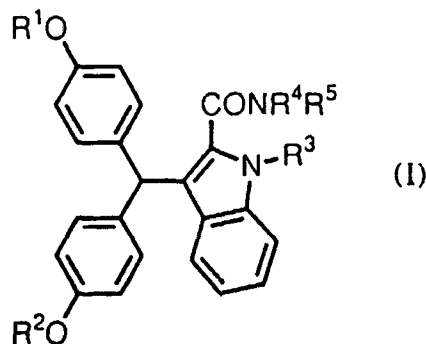
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.39 (6H, s), 3.18 (2H, t, J=6.0Hz), 3.45 (6H, s), 4.74 (2H, t, J=6.0Hz), 5.12 (4H, s), 6.68 (1H, s), 6.88 (4H, d, J=8.9Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.18 (4H, d, J=8.9Hz).

Industrial Applicability

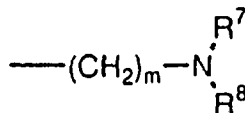
According to the present invention, there can be provided indole derivatives which are useful as therapeutic agents for osteoporosis.

Claims

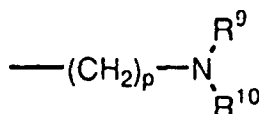
1. An indole derivative represented by formula (I):



wherein R¹ and R² independently represent hydrogen, lower alkyl, -O-(CH₂)_n-OR⁶ (wherein R⁶ represents hydrogen or lower alkyl, and n represents an integer of 1 to 6), or



(wherein R⁷ and R⁸ independently represent hydrogen or lower alkyl, or R⁷ and R⁸ are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group, and m represents an integer of 2 to 6), R³ represents hydrogen, lower alkyl, or



(wherein R⁹ and R¹⁰ independently represent hydrogen or lower alkyl, or R⁹ and R¹⁰ are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group, and p represents an integer of 2 to 6), R⁴ represents hydrogen, lower alkyl, alicyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl, a substituted

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 221

Radicación no 00-14719

Concepto Técnico no 269

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/44 // 31/12

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-l).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-j).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

1. El solicitante ha accedido a eliminar el término "prodigio" de las reivindicaciones 1, 12, 13, 14, 15 y 23. Se ha modificado el término "haloaquí" que aparece en la reivindicación 1 por el término correcto "haloaquí". Se han modificado las reivindicaciones 1 y 12 con el fin de reemplazar la expresión "alquilo inferior" por "alquilo C1-C4". Por todo lo anterior, se anexan nuevos párrafos 73-81 que reemplazan los originalmente presentados.

EXAMINADOR TÉCNICO

202040

2. Se envían los artes finales según lo requerido, tarjeta de archivo temático y extracto para publicación.

Bogotá D. C., Marzo 01, 2002

224



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 228

2002-04-29
416

2020
Bogotá, D.C.

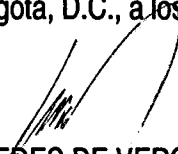
Doctor(a)
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-14719
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	433
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los **11 MAR. 2002**


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., **03-11-04** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **515** de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **29-04-02**. El término hábil señalado por la ley expiró el **29-07-02** y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202040

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia