

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131722-00005-0000

Fecha: 2012-03-07 16:37:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19

Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 10.131.722
Asunto : Solicitud de patente para: "DERIVADOS DE
ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA
SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS
Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES"
Solicitante : MERCK PATENT GMBH
Fecha de solicitud: 25 de octubre de 2010.

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, en mi condición de apoderada de las sociedad solicitante **MERCK PATENT GMBH**, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la sociedad **PROCAPS S.A.**, representada por la doctora Eliana Isaura **MORENO BOHORQUEZ**, contra la solicitud de patente para la invención "**DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES**" que se tramita en el expediente de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 19394, en el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el **25 de Diciembre de 2011**. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad **PROCAPS S.A.**, y en consecuencia solicito se declare infundada la oposición presentada y se otorgue el privilegio de patente para la invención "**DERIVADOS DE**

ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES" a nombre de la sociedad **MERCK PATENT GMBH**, tramitada bajo el expediente **10.131.722**.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

Fundamenta el opositor su petición, en los siguientes argumentos principales:

4.1 Las reivindicaciones se refieren a un uso y no sólo a los compuestos, la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante el cual se obtenga un producto tangible.

4.2 La parte opositora señala que la presente solicitud no es novedosa puesto que los compuestos revelados ya se encontraban en el estado de la técnica. En particular, señala que el documento EP 0242957 (D1) se refiere a compuestos de formula I que tienen una acción inhibitoria sobre la agregación plaquetaria, actividad vasodilatadora y/o acción inhibitoria sobre la generación de lipoperóxidos. Asimismo, la parte opositora señala que en la página 3-línea 1, página 8-línea 12 y en sus compuestos 110, 291-297, 374-387 y 467-480 de dicho documento, se revelan compuestos correspondientes a los presentados y por tanto, concluye que la presente solicitud no es novedosa frente al estado de la técnica.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

5.1 Modificaciones a una solicitud en trámite.

En primer lugar manifiesto a este Despacho que, de conformidad con la posibilidad prevista en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presento a su consideración un **nuevo capítulo reivindicatorio** conformado por 12 reivindicaciones, sobre las cuales respetuosamente solicito se efectúe el correspondiente estudio de patentabilidad.

- En este nuevo capítulo reivindicatorio, se ha revisado la redacción del mismo con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- En particular, el pliego reivindicatorio se ha redactado de tal forma que ahora se refiere a derivados de arilpirazinona de formula general (I), una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de formula general (I) y un proceso para la preparación de dichos compuestos.
- Asimismo, la reivindicación 1 ha sido limitada y ahora no incluye el sustituyente Z y las definiciones "heterocicloalquiloalquilo" y "halógeno" para los radicales R1 y

R3 respectivamente. De igual manera, en la reivindicación 2 no se incluye la definición de "halógeno" en el sustituyente R3.

De modo que, debido a que la definición de los radicales R1 y R3 han sido limitadas, es claro que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio de la presente solicitud no introducen materia adicional a la originalmente presentada en la solicitud y por tanto las mismas deben ser aceptadas.

- De otro lado, las reivindicaciones 14 a 22 relacionadas con el uso del compuesto de fórmula (I) no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y por tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5.2 Novedad.

En segundo lugar, me permito presentar a consideración de este Despacho, las razones que demuestran que es procedente otorgar privilegio de patente a la invención solicitada por mi representada en este asunto, toda vez que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, la materia de invención allí revelada es novedosa frente al estado del arte. Veamos:

Señala el opositor que la invención solicitada no cumple con el requisito de novedad, presupuesto establecido en los artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina; esta norma dispone:

Artículo 16. - Una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es novedosa o no, el examinador de patentes debe primero cerciorarse que ésta no se encuentre dentro del estado de la técnica.

El estado de la técnica es el conjunto de conocimientos técnicos dentro del campo de la invención que hayan sido publicados por cualquier medio, antes de la fecha de solicitud de la invención o de la prioridad reivindicada.

Una vez se determina el estado de la técnica, el examinador debe compararlo frente a la invención, elemento por elemento, con el fin de establecer si existe alguna diferencia entre ellos.

Así entonces, es claro que para que un documento pueda afectar la novedad de la presente solicitud de patente, dicho documento debe

revelar todas las características técnicas reivindicadas en la presente invención. De lo contrario, si se demuestra que existe al menos una (1) característica técnica de la invención que no ha sido divulgada en los documentos citados, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas frente al documento D1 citado por su Despacho. Veamos:

El Documento D1 se refiere a compuestos de formula 1 en los cuales el sustituyente A-R, equivalente al sustituyente R1 de la presente solicitud, puede ser "heterocicloalquiloalquilo". Sin embargo, en el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta anexo al presente memorial, la definición de R1 ha sido limitada de tal forma que no puede ser "heterocicloalquiloalquilo" sino únicamente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxialquilo.

De modo que, al comparar las características esenciales de la presente invención con la materia de invención revelada en el documento D1, se observa que a pesar de que D1 se refiere a un compuesto de formula (I) con una estructura similar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, dicho documento no anticipa los compuestos acá reivindicados toda vez que no revela un compuesto de formula (I) en el cual el sustituyente **R1** está seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxialquilo en lugar de heterocicloalquiloalquilo, tal como SI lo hace la presente solicitud de patente.

En consecuencia, la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio se debe tener como novedosa frente a D1, por cuanto todas las características técnicas de la nueva reivindicación independientemente 1 de la presente solicitud, como un todo, no se encuentran descritas en dicho documento y únicamente invenciones con todas las características técnicas identificadas en el mismo documento de la anterioridad pueden afectar la novedad de invenciones reivindicadas en una solicitud presentada posteriormente.

6. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**

6.2 Declarar que el invento titulado "**DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES**" para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 16 concordantes de la Decisión 486 de la

CAVELIER

ABOGADOS

Comisión de la Comunidad Andina y otorgar el privilegio de patente solicitado.

7. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

8. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por \$120.000 por concepto de modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-09266-264-002-5

COLO-09266-841-025-8

MGM\MGM\ID-212204\WPCL9266

No. M-2012-212204\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: MERCK PATENT GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,

Domicilio: Darmstadt,
Alemania

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente:

10.131.722

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones con el fin de superar las

objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que

el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No.

12-0022110

Fecha:

02 de marzo de 2012

7

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

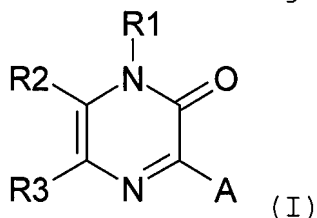
Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en donde:

R1 está seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alcoxialquilo, cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo, arilalquilo,

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

Y es:

hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR⁵R⁶, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

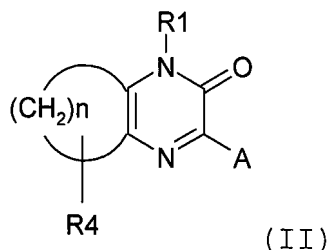
R5 y **R6** están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y,

R5 y **R6** pueden constituir juntos un heterociclo;

R2 y **R3** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II)



en donde:

R1 y **A** se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo,

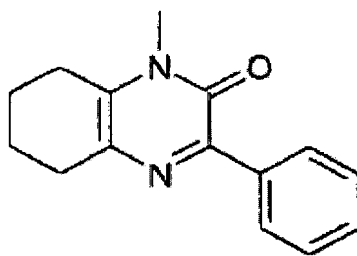
en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo, NR7R8;

R7 y **R8** están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

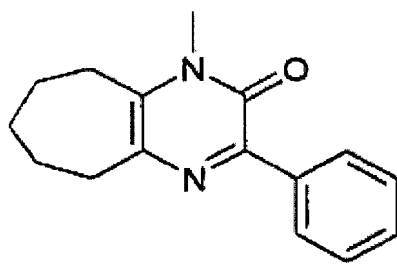
así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición que los siguientes compuestos están excluidos:

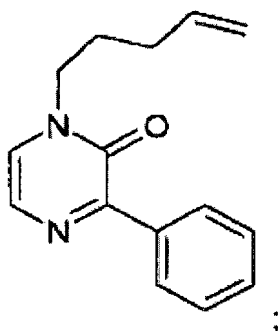
- (i) 1-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-ona



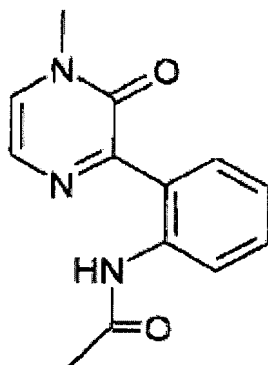
- (ii) 1-metil-3-fenil-1,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazina-2-ona



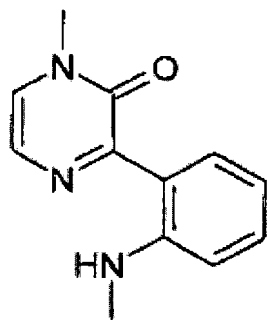
- (iii) 1-pent-4-enil-3-fenil-pirazina-2(1H)-ona



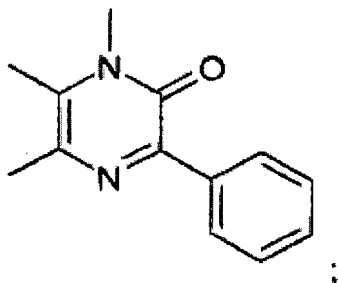
- (iv) N-[2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazina-2-il)-fenil]- acetamida



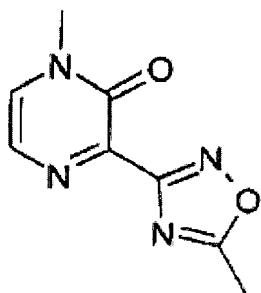
- (v) 1-metil-3-(2-metilamino-fenil)-pirazina-2(1H)-ona



(vi) 1,5,6- trimetil- 3-fenil- pirazina-2(1H)-ona



(vii) 1-metil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-2(1H)-ona) pirazina-



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R1 está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo;

cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo;

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo;

en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

Y es:

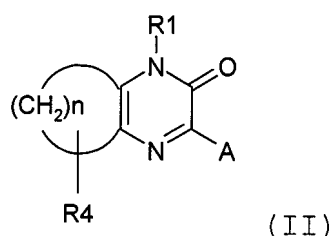
hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R₅ y **R₆** están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

R₅ y **R₆** pueden constituir juntos un heterociclo;

R₂ y **R₃** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II),



en donde:

R₁ y **A** se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R₄ representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden

estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo; así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde **R1** es: etilo, propilo, isopropilo, butilo; sec-butilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde **R2** y **R3** están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo o constituyen un ciclo que corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ona.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde **R2** y **R3** son hidrógeno o constituyen un ciclo que corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ona.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde **A** es: fenilo, indolilo, quinolinilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados de Y, tal como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde **Y** es: halógeno,

trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionados de los siguientes compuestos:

1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(1H-indol-5-il)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(1H-indol-6-il)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1H)-ona;
1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-butil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1H)-ona;
3-(4-ter-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;

3-fenil-1-propilpirazin-2(1H)-ona;

ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico;

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionados de los siguientes compuestos:

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;

3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;

3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-ona;

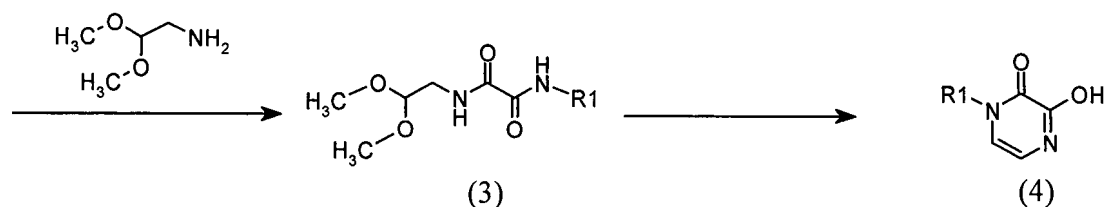
3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1H)-ona;

3-fenil-1-propilpirazin-2(1H)-ona;

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1)



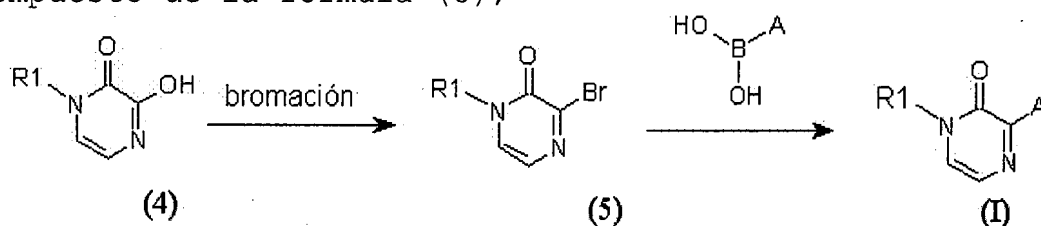
con una amina R^1-NH_2 , en donde R^1 es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de una sal de amonio

cuaternario, como aliquat 336, en un solvente inerte, para dar un compuesto de la fórmula (2);

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) con un aminoacetaldehído dialquilacetato protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina, en un alcohol como 2-propanol, para dar un compuesto de la fórmula (3);

ciclar un compuesto de la fórmula (3) en condiciones ácidas, en un solvente, como ácido acético y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico concentrado, para dar un compuesto de la fórmula (4);

b) bromar el compuesto de la fórmula (4), en donde R1 es tal como se define en la reivindicación 1, usando un agente de bromación, como POBr₃, en un solvente inerte para dar un compuesto de la fórmula (5);



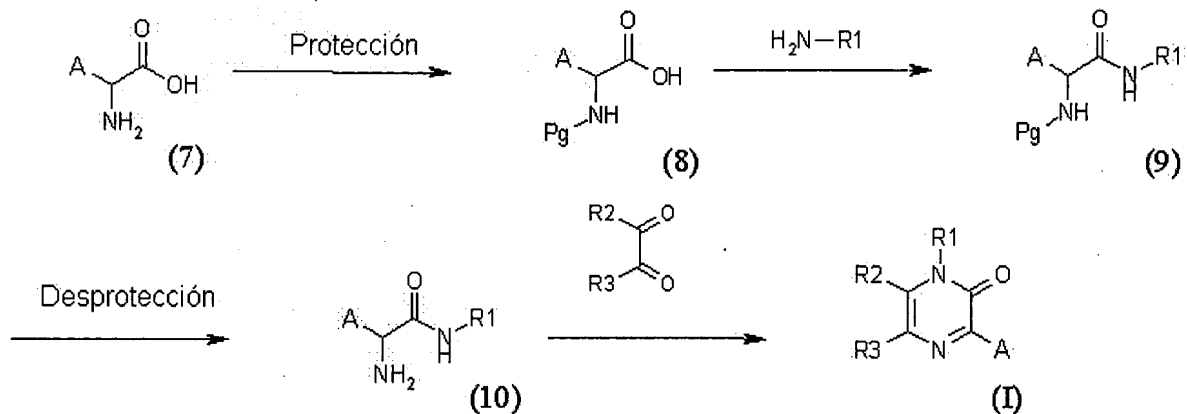
c)

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (5) con ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos, en donde A es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio y un catalizador, como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un solvente inerte, para dar compuestos de la fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, que comprende:

proteger la función amino de los derivados de aminoácidos de la fórmula (7), en donde A es tal como se define en la reivindicación 1,



con un grupo protector de la función amina, Pg, con preferencia, un grupo ter-butoxicarbonilo o un grupo benciloxycarbonilo, para dar un compuesto de la fórmula (8); hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (8) con una amina R1-NH_2 , en donde R1 es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida o por generación in situ de anhídrido mixto, por reacción con, por ejemplo, cloroformiato de isobutilo, en presencia de una amina terciaria, tales como N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente orgánico, para dar una amida de la fórmula (9); desproteger la función amino de compuestos de la fórmula (9), usando ácido orgánico como ácido trifluoroacético o ácido mineral, como ácido clorhídrico o por hidrogenación catalítica, en un solvente, para dar un compuesto de la

fórmula (10);

ciclar un compuesto de la fórmula (10) con derivados de 1,2-dicarbonilo tales como oxaldehído o derivados cíclicos de 1,2-diona, tales como ciclohexan-1,2-diona o ciclopentan-1,2-diona, opcionalmente sustituido, en donde R2 y R3 son tal como se definen en la reivindicación 1, en un solvente, en presencia de una base mineral, como hidróxido de sodio, para dar compuestos de la fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I), y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0022100
		Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 10:18:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716580	02/03/2012	20.910.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		120.000.00
			\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-131722- -00005-0000
Fecha: 2012-03-07 16:37:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19

Colo: 09266 - 841 - 025 - 8.