

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-128767

TITULO: DICETOPIPERAZINA SUSTITUIDAS Y SU USO COMO
ANTAGONISTAS DE OXITOCINA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D413/06, A61K31/496, 31/5371,
A61P5/12.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN, Inglaterra

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Diciembre 21 de 2005

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05128767 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2005-12-22 09:37:07
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-01-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: JOHN LIDDLE

Dirección: Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006814 Fecha Junio 22, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/000840 Fecha Enero 6, 2005

6

**Título (54) DICETOPIPERAZINA SUSTITUIDAS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS
DE OXITOCINA.**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/06, A61K 31/496, 31/5377, A61P 5/12

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 24, 2003

(31) Número de Solicitud

0314738.6

9

Comprobante de pago No. 96,842 Fecha Diciembre 21, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05126767 00000000 Folios: 55
Fecha (AMB): 2005-12-22 09:37:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,842
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27528266	21/12/2005	3,544,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

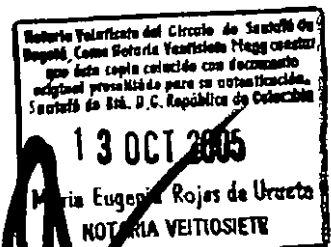
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7.C.

en Glaxo Wellcome
Inglaterra;

QUE el citado S
autorizado para
dicha Sociedad e
julio de 2002.

Y QUE los objet
objetos o activida
y los Estatutos S

Y PARA QUE
presente Certific
vece de agosto d

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

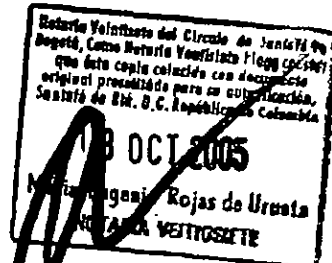
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana**

María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

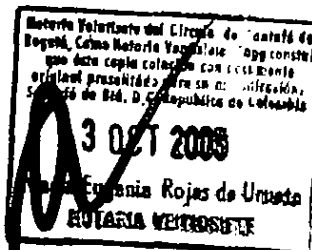
Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000840 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/06,
A61K 31/496

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006814

(22) International Filing Date: 22 June 2004 (22.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0314738.6 24 June 2003 (24.06.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO
GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB06 0NN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **LIDDLE, John**
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: **GIBSON, Mark**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

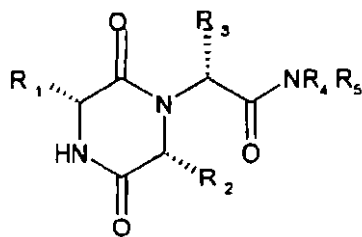
(48) Date of publication of this corrected version:
19 May 2005

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 20/2005 of 19 May 2005, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AND THEIR USE AS OXYTOCIN ANTAGONISTS

(1)



(57) Abstract: Compounds of formula (1) Wherein R₁ is 2-indanyl, R₂ is 1-methylpropyl, R₃ is 2-methyl-1,3-oxazol-4-yl and R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached represents morpholino, process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in medicine.

WO 2005/000840 A1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000840 A1 ✓

(51) International Patent Classification: C07D 413/06
A61K 31/496

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/000814

(22) International Filing Date: 22 June 2004 (22.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0314738.6 24 June 2003 (24.06.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB06 0NN (GB)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LIDDLE, John
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steven-
age, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: GIBSON, Mark; GlaxoSmithKline, Corporate In-
tellectual Property, 980 Great West Road, Brentford Mid-
dlesex TW8 9GS (GB)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

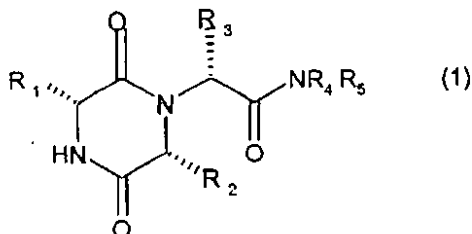
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2005/000840 A1

(54) Title: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AND THEIR USE AS OXYTOCYN ANTAGONISTS ✓



(57) Abstract: Compounds of formula (1) wherein R₁ is 2-indanyl, R₂ is 1-methylpropyl, R₃ is 2-methyl-1,3-oxazol-4-yl and R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached represents morpholino, process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in medicine.

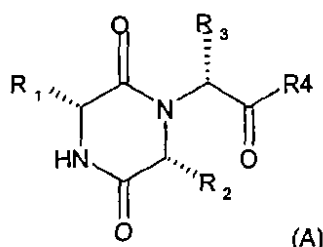
SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AND THEIR USE AS OXYTOCYN ANTAGONISTS

This invention relates to novel diketopiperazine derivatives having a potent and selective antagonist action at the oxytocin receptor, to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine.

The hormone oxytocin is potent contractor of the uterus and is used for the induction or augmentation of labour. Also the density of uterine oxytocin receptors increases significantly by >100 fold during pregnancy and peaks in labour (pre-term and term).

Pre-term births/labour (between 24 and 37 weeks) causes about 60% of infant mortality/morbidity and thus a compound which inhibits the uterine actions of oxytocin e.g. oxytocin antagonists, should be useful for the prevention or control of pre-term labour.

International patent application PCT/EP02/14823 describes a class of diketopiperazine derivatives which exhibit a particularly useful level of activity as selective antagonists at the oxytocin receptor. A preferred class of compounds described therein is represented by the formula A



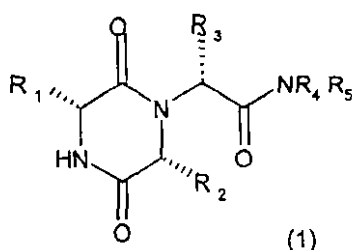
Such compounds include those wherein inter alia R_1 is 2-indanyl, R_2 is C_{3-4} alkyl, R_3 is a 5 or 6 membered heteroaryl group linked to the rest of the molecule via a carbon atom in the ring, R_4 represents the group NR_5R_6 wherein R_5 and R_6 each represent alkyl e.g. methyl or R_5 and R_6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3 to 7 membered

4
71

saturated heterocyclic ring which heterocycle may contain an additional heteroatom selected from oxygen.

We have now found a novel group of selective oxytocin receptor antagonists which exhibit a particularly advantageous pharmacokinetic profile.

The present invention thus provides compounds of formula (1)



Wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 2-methyl-1,3-oxazol-4-yl and R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to which they are attached represents morpholino.

The group R_2 contains an asymmetric carbon atom and the invention includes each enantiomer and mixtures thereof including the racemate.

A preferred compound of the invention is the compound the preparation of which is specifically described in example 1.

The compounds of formula (I) have a high affinity for the oxytocin receptors on the uterus of rats and humans and this may be determined using conventional procedure. For example the affinity for the oxytocin receptors on the rat uterus may be determined by the procedure of Pettibone et al, Drug Development Research 30, 129-142 (1993). The compounds of the invention also exhibit high affinity at the human recombinant oxytocin receptor in CHO cells and this may be conveniently demonstrated using the procedure described by Wyatt et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001 (11) p1301-1305.

The compounds of the invention also exhibit an advantageous pharmacokinetic profile including good bioavailability and low intrinsic

clearance when administered by i.v. or p.o. coupled with good stability to P450 enzymes including 2C9 and good aqueous solubility.

The compounds of the invention are therefore useful in the treatment or prevention of diseases and/or conditions mediated through the action of oxytocin. Examples of such diseases and/or conditions include pre-term labour, dysmenorrhea, endometriosis and benign prostatic hyperplasia.

The compounds may also be useful to delay labour prior to elective caesarean section or transfer of the patient to a tertiary care centre, treatment of sexual dysfunction, particularly premature ejaculation, obesity, eating disorders, congestive heart failure, arterial hypertension, liver cirrhosis, nephritic or ocular hypertension, obsessive-compulsive disorder and neuropsychiatric disorders. The compounds of the invention may also be useful for improving fertility rates in animals, e.g. farm animals.

The invention therefore provides for the use of a compound of formula (I) for use in therapy and in particular use as medicine for antagonising the effects of oxytocin upon the oxytocin receptor.

The invention also provides for the use of a compound of formula (I) for the manufacture of a medicament for antagonising the effects of oxytocin on the oxytocin receptor.

According to a further aspect, the invention also provides for a method for antagonising the effects of oxytocin upon the oxytocin receptor, comprising administering to a patient in need thereof an antagonistic amount of a compound of formula (I).

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylactics as well as the treatment of established diseases or symptoms.

It will further be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the

condition being treated, the route of administration and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician. In general however doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 2 to 800mg per day, dependent upon the route of administration.

Thus for parenteral administration a daily dose will typically be in the range 2 to 50mg, preferably 5 to 25mg per day. For oral administration a daily dose will typically be within the range 10 to 800mg, e.g. 20 to 150 mg per day.

The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day.

While it is possible that, for use in therapy, a compound of the invention may be administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation.

The invention thus further provides a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients. The carrier(s) must be 'acceptable' in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The compositions of the invention include those in a form especially formulated for oral, buccal, parenteral, inhalation or insufflation, implant or rectal administration.

Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol; lubricants, for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or

14

silica; disintegrants, for example, potato starch or sodium starch glycollate, or wetting agents such as sodium lauryl sulphate. The tablets may be coated according to methods well known in the art. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example, sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example, lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example, almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; solubilizers such as surfactants for example polysorbates or other agents such as cyclodextrins; and preservatives, for example, methyl or propyl p-hydroxybenzoates or ascorbic acid. The compositions may also be formulated as suppositories, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

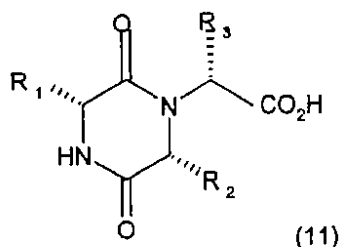
For buccal administration the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The composition according to the invention may be formulated for parenteral administration by injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dose form in ampoules, or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use.

The compositions according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 1-50% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

The advantageous pharmacokinetic profile of the compounds of the invention is readily demonstrated using conventional procedures for measuring the pharmacokinetic properties of biologically active compounds.

Compounds of formula (1) may be prepared by reaction of the carboxylic acid (11, wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula 1).



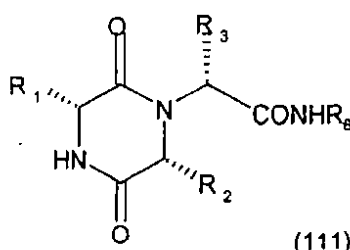
or an activated derivative thereof with the amine NHR_4R_5 wherein NR_4R_5 has the meaning defined in formula (1) under standard conditions for preparing amides from a carboxylic acid or a mixed anhydride thereof and an amine HNR_4R_5 .

Thus the amide of formula (1) may be prepared by treating the carboxylic acid of formula (11) with an activating agent such as BOP (benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate), TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate), BOP-Cl (bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride) or oxalyl chloride in an aprotic solvent such as dichloromethane optionally in the presence of a tertiary amine such as triethylamine and subsequent reaction of the product thus formed with the amine NHR_4R_5 .

Alternatively the amide of formula (1) may be prepared by reacting a mixed anhydride derived from the carboxylic acid (11) with the amine NHR_4R_5 in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran. Conveniently the reaction is carried out at low temperatures e.g. approximately -78°C .

- 5 The mixed anhydride is conveniently prepared by reacting the carboxylic acid (11) with a suitable acid chloride e.g. pivavolyl chloride in an aprotic solvent such as ethyl acetate in the presence of a tertiary organic base such as a trialkylamine e.g. triethylamine and at low temperatures e.g. approximately -78°C .

- 10 Compounds of formula (1) may also be prepared by reacting a compound of formula (111)



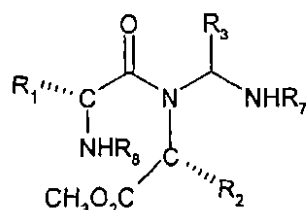
- (wherein R_1R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (1) and R_6 is 2-hydroxy phenyl) with carbonyl diimidazole or thiocarbonyl diimidazole in a suitable solvent such as dichloromethane and subsequent reaction of the products this formed with the amine HNR_4R_5 .

- Compounds of formula (11) may be prepared from a compound of formula (111) wherein R_6 is 2-hydroxyphenyl by reaction with carbonyldiimidazole or thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent such as dichloromethane and subsequent reaction of the product thus formed with aqueous acetone.

- Compounds of formula (111) wherein R_6 is 2-hydroxyphenyl may be from the corresponding compounds of formula (111) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group by hydrogenolysis using hydrogen and a palladium catalyst.

17

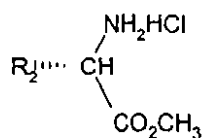
Compounds of formula (111) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group are conveniently prepared by the process described herein below. Thus compounds of formula (III) may be prepared from the compound of formula (IV)



(IV)

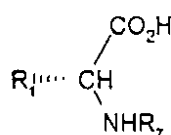
- 5 wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (I), R_7 is 2-benzyloxyphenyl and R_8 is N-benzyloxycarbonyl by the reaction with hydrogen in the presence of a palladium on charcoal catalyst and acetic acid. This reaction is conveniently carried out in a solvent such as ethanol
10 or trifluoroethanol or mixtures thereof.

The compound of formula (IV) may be prepared by reacting the amino ester hydrochloride (V), wherein R_2 has the meaning defined and formula (I)



(VI)

- 15 with the aldehyde $R_3\text{CHO}$ (VI) wherein R_3 has the meanings defined in formula (I), in the presence of triethylamine and in a solvent such as trifluoroethanol and then reacting of the resultant product with the compound (VII) wherein R_1 has the meanings defined in formula (I) and R_7 is a benzyloxycarbonyl



(VII)

and the isocyanide CNR_6 (VIII) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group, in a solvent such as trifluoroethanol.

The R_2 substituent is a 1-methylpropyl group and the compound of formula (I) wherein R_2 is a 1-methylpropyl group having an (S) or (R) configuration may be prepared by starting with the aminoester (V) wherein the R_2 group has the required (S) or (R) configuration.

The following examples are illustrative, but not limiting of the embodiments of the present invention.

10 General purification and analytical methods

Analytical HPLC was conducted on a Supelcosil LCABZ+PLUS column (3.3 cm x 4.6 mm ID), eluting with 0.1% HCO_2H and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A), and 0.05% HCO_2H 5% water in acetonitrile (solvent B), using the following elution gradient 0-0.7 minutes 0%B, 0.7-4.2 minutes 0%-100%B, 4.2-5.3 minutes 100%B, 5.3-5.5 minutes 0%B at a flow rate of 3 ml/minute. The mass spectra (MS) were recorded on a Fisons VG Platform spectrometer using electrospray positive [(ES+ve to give MH^+ and $\text{M}(\text{NH}_4)^+$ molecular ions] or electrospray negative [(ES-ve to give $(\text{M}-\text{H})^-$ molecular ion] modes on a Micromass series 2 or a Waters ZQ mass spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded using a Bruker DPX 400MHz spectrometer using tetramethylsilane as the external standard. BiotageTM chromatography refers to purification carried out using equipment sold by Dyax Corporation (either the Flash 40i or Flash 150i) and cartridges pre-packed with KPSil.

25 Mass directed autoprep refers to methods where the material was purified by high performance liquid chromatography on a HPLCABZ+ 5 μm column

19

(5cmx10mm i.d.) with 0.1% HCO₂H in water and 95% MeCN, 5% water (0.5% HCO₂H) utilising gradient elution at a flow rate of 8ml minutes⁻¹. The Gilson 202-fraction collector was triggered by a VG Platform Mass Spectrometer on detecting the mass of interest.

- 5 Hydrophobic frits refer to filtration tubes sold by Whatman. SPE (solid phase extraction) refers to the use of cartridges sold by International Sorbent Technology Ltd. TLC (thin layer chromatography) refers to the use of TLC plates sold by Merck coated with silica gel 60 F₂₅₄. OasisTM refers to Waters[®] OasisTM HLB Extraction Cartridges, sold by Waters Corporation[®].
- 10

Intermediate 1

- 2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl]-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetamide
- 15

- To a vigorously stirred solution of (D)-allo Isoleucine methyl ester hydrochloride (5.0g) in dichloromethane (150ml) was added a saturated sodium bicarbonate solution (150ml). The resultant bi-layer was
- 20 separated using a hydrophobic frit and the aqueous phase washed twice with dichloromethane (50ml). The combined dichloromethane phase was diluted with methanol (200ml) and (2R)-[(benzyloxycarbonyl)amino](2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethanoic acid (14.64g) added and the mixture vigorously stirred for 1hr to effect solution. The solution was evaporated
- 25 and the residue dissolved in a mixture of 1:1 trifluoroethanol / methanol (140ml), and then 2-benzyloxyphenylisocyanide (9.43g) was added followed by 2-methyl-4-formyloxazole (5.0g) and the reaction stirred for 4 days at room temperature. The mixture was evaporated and the residue dissolved in ethanol (500ml) and palladium on carbon (4.0g) and acetic
- 30 acid (10ml) added and the reaction mixture was stirred under an

atmosphere of hydrogen for 3 hours. Further fresh palladium on carbon (4.0g) and acetic acid (20ml) added and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for a further 16 hours. The mixture was filtered through Celite, evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate (300ml) washed with water (2x100ml), saturated sodium bicarbonate solution (2x100ml) and brine (100ml) and then passed through a hydrophobic frit and evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica) eluting with ethyl acetate (100% to 0%); methanol to give 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetamide (11.8 g 51%)
HPLC Rt = 3.2 minutes; m/z [M+H]⁺ = 517.
Similarly prepared from (D)-isoleucine methyl ester hydrochloride

15 Intermediate 2

2-((3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1R)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetamide

HPLC Rt = 3.17 and 3.22 minutes; m/z [M+H]⁺ = 517.

20

Intermediate 3

((3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetic acid

Carbonyldiimidazole (352mg, 1.6 equiv.) was added to a solution of 2-
25 ((3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetamide (11.8 g pre-dried in vacuo over P₄O₁₀ for 24 hours) in dichloromethane (20mL) and the solution was left at room temperature for 16 hr. The mixture was evaporated and the residue dissolved in acetone (20ml) and
30 water (20ml) added, followed by addition of 2NHCl (2ml) and the mixture

left at room temperature for 4.5 hr. This was extracted with ethylacetate (2x30ml) and the combined organic phase dried via a hydrophobic frit and evaporated. The residue was taken up in ethylacetate (30ml) washed with 2NHCl (2x10ml) and then extracted with saturated sodium bicarbonate solution (2x15ml). The combined aqueous phase was acidified with 2NHCl and extracted with ethylacetate (2x20ml) and the combined organic phase washed with brine dried via a hydrophobic frit and evaporated to give

5 {{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl}(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetic acid (0,355mg, 73%) as a

10 white solid.

HPLC Rt = 3.0 and 3.1 minutes; m/z [M+H]⁺ = 426

Similarly prepared from intermediate 2

15 {{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1R)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl}(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetic acid (Intermediate 4)

HPLC Rt = 3.14 minutes; m/z [M+H]⁺ = 426

Example 1

(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-

20 piperazinedione

Diisopropylethylamine (100mg 3.3equiv.), pyBOP (159mg, 1.3equiv.) and morpholine (102 uL, 5 equiv.) were added sequentially to a solution of

25 {{(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl}(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)acetic acid (100mg) in

dimethylformamide (2ml) and the mixture stirred for 4 days at room temperature. The reaction was diluted with dichloromethane (10ml) and 2N HCl (10ml) added. The organic phase was separated, washed with saturated sodium bicarbonate solution (10ml) dried via a frit and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give

30 (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-

yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-piperazinedione (9mg) as a colourless solid.

HPLC Rt = 2.8 minutes; m/z [M+H]⁺ = 495

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 6H).

Similarly was prepared from intermediate 4 and morpholine

10 Example 2

(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1R)-1-methylpropyl]-2,5-piperazinedione

HPLC Rt = 2.92 minutes; m/z [M+H]⁺ = 495

15

Example 3

(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-piperazinedione

20 (2R)-[(benzyloxycarbonyl)amino](2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethanoic acid (35.84g, 0.110mol) in a 500mL round bottomed flask was treated with 2,2,2-trifluoroethanol (165mL) followed by methanol (55ml) and triethylamine (11.13g, 15.33mL, 0.110mmol) the slurry was stirred for 3.5hrs until dissolution was observed. The solution was then added to (D)-
25 allo Isoleucine methyl ester hydrochloride (20g, .110mol) in a separate flask. The slurry was stirred until dissolution was observed. 2-methyl-4-formyloxazole (12.24g, 0.110mmol) was then added followed by 2-benzyloxyphenylisocyanide (23.04g, 0.110mmol). The dark brown reaction mixture was then stirred at 20-25°C for 24hrs. The solution was
30 then concentrated to a volume of ca. 130mL by distillation at reduced

pressure. The solution was then diluted with dichloromethane (200mL) and washed with water (2 x 200mL). The organic phase was then diluted with N-methyl pyrrolidinone (460mL) and the dichloromethane removed by stirring at 40°C under vacuum for 2hrs. Acetic acid (46mL) was then added
5 followed by palladium on carbon catalyst (69.0g of 10% Pd wt, 57% water, Johnson Matthey type 87L) and the mixture hydrogenated under balloon pressure of hydrogen with rapid stirring for 2hrs. The reaction mixture was then filtered, washed through with ethyl acetate (960mL) and washed with 3%w/v aq sodium chloride solution (960mL). The biphasic mixture was
10 filtered and the organic phase separated and washed with 3%w/v aq sodium chloride solution (2 x 960mL). The organic solution was then diluted with ethyl acetate (200mL) and concentrated by distillation at atmospheric pressure by distilling out 385mL of solvent. The concentrated solution at 20-25°C was treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (21.46g,
15 0.132mol) and stirred at 20-25°C for 1hr then treated with water (290mL) and stirred rapidly at 20-25°C for 24hr. The mixture was allowed to settle and the ethyl acetate layer separated and discarded. The aqueous phase was washed with ethyl acetate (290mL) and the mixture allowed to settle and the aqueous phase was separated and acidified to pH 1-2 by the
20 addition of concentrated hydrochloric acid (18mL). The aqueous phase was then extracted into ethyl acetate (290mL and then 145mL). The combined ethyl acetate solution was then concentrated by distillation at atmospheric pressure to a volume of ca. 93mL. This solution was then diluted with tetrahydrofuran (62mL) and treated with triethylamine (11.02g,
25 15.20mL, 0.109mol) and cooled to -78°C. The solution was then treated with trimethylacetyl chloride (4.81g, 4.92mL, 39.90mmol) and stirred at -78°C for 7hr. The reaction mixture was then treated with a solution of morpholine (15.82g, 15.83mL, 0.181mol) in tetrahydrofuran (23mL) and stirred at -78°C for 1hr 20mins before being allowed to warm to 20-25°C.
30 The solution was then diluted with ethyl acetate (76mL) and washed with

saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 x 153mL) followed by water (153mL). The organic solution was then diluted with ethyl acetate (54mL) and distilled down to a volume of 69mL at atmospheric pressure. The solution was then cooled to 20-25°C at which point crystallisation of the title compound occurred. The slurry of was then cooled further to 0°C before the title compound was isolated by filtration and sucked dry. Yield 8.92g.

Pharmacy Examples

These examples illustrate the preparation of a representative pharmaceutical formulations for administration containing a compound of the invention.

A. Parenteral Formulation

Ingredients

Compound of the invention	1g
Absolute alcohol	5mL
Propylene glycol	25mL
5% w/v 2-hydroxypropyl β cyclodextrin in 50mM acetic acid	
containing 0.9% sodium chloride adjusted to pH 4.0 with sodium hydroxide.	q.s.
100 mL	

The compound of the invention is dispersed in the alcohol and dissolved in the propylene glycol by the aid of heat. The aqueous component is then added with stirring to provide 10 mL of the I.V. solution. The solution may be sterilised by appropriate means such as aseptic filtration or autoclaving.

This may be administered by bolus or diluted into an infusion bag containing, for example normal saline.

B. Capsule for oral administration.

	<u>Ingredients</u>	<u>% wt./wt.</u>
5	Compound of the invention	25.0
	Lactose	74.5
	Magnesium stearate	0.5

The above ingredients are mixed and dispensed into hard gelatin
10 capsules containing 100mg each.

C. Tablet for oral administration.

15	<u>Ingredients</u>	<u>% wt./wt.</u>
	Compound of the invention	25.0
	Lactose	35.0
	Starch	34.5
20	Crospovidone	4.0
	Magnesium stearate	0.5

The above ingredients with the exception of the magnesium
stearate are combined and mixed. The magnesium stearate is then added
25 and the formulation mixed. The formulation is formed into tablets with an
appropriate tableting machine.

Measurement of Oxytocin Antagonist Activity

Assay Buffer used throughout the assay: 50mM HEPES, 10mM
30 MgCl₂, 0.125mg/ml BSA, pH adjusted to 7.4 with KOH.

hOT-CHO membranes were prepared at a concentration of 0.3mg protein/ml in assay buffer. Test compounds were initially dissolved in DMSO (to 10mM) and diluted in DMSO (Beckman Biomek FX). 1µl of compound was transferred to black 384 assay plates (NUNC) using a Biomek FX. 20µl of 1nM Bodipy TMR Oxytocin (Perkin Elmer) in assay buffer was added to all wells (Labsystems Multidrop) then 20µl membrane added to all wells (Multidrop). Plates were incubated at room temp for 60 min.

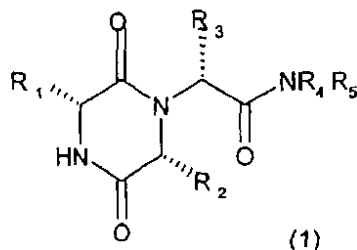
Polarisation was read on LJL Analyst ($\lambda_{Ex}=535nm$, $\lambda_{Em}=580nm$, $\lambda_{Dichroic}=555nm$). Data were fitted to a 4 parameter logistic equation. An estimated K_i was calculated as $IC_{50/5}$.

In the above test compounds of examples 1 and 2 of the invention have a pK_i value of 9.0 and 8.2 respectively.

The compounds of the invention are essentially non toxic at therapeutically active doses. Thus compound of the example 1 has been administered to rats at doses of 30mg/kg for 7 days and no adverse toxicological effects were observed.

Claims

1. A compound of formula (1)

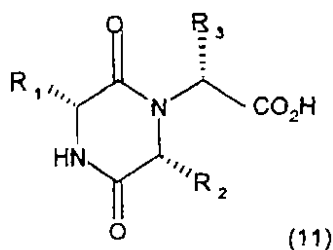


- 5 wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 2-methyl-1,3-oxazol-4-yl and R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to which they are attached represents morpholino.
2. (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1S)-1-methylpropyl]-2,5-piperazinedione.
- 10 3. (3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1-[(1R)-1-(2-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-6-[(1R)-1-methylpropyl]-2,5-piperazinedione.
- 15 4. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (1) as claimed in 1 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.
- 20 5. The use of compound of formula (1) as defined in claim 1 for the manufacture of a medicament for antagonising the effects of oxytocin on the oxytocin receptor.
- 25 6. A method of treating or preventing diseases or conditions mediated through the action of oxytocin which comprises administering to a

mammal in need thereof of an effective amount of a compound of the formula (I)

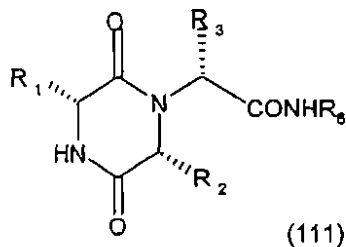
7. A process for A the preparation of compounds of formula (I) which
5 comprises:

- (a) reacting a compound of formula (II)



- 10 wherein R₁, R₂ and R₃ have the meanings defined in claim 1 or a mixed anhydride thereof, with the amine NHR₄R₅ wherein R₄ and R₅ have the meaning defined in formula (I) under the standard condition for preparing amides from a carboxylic acid or a mixed anhydride thereof and an amine.

- (b) reacting a compound of formula (III)



- 15 wherein R₁, R₂ and R₃ have the meanings defined in claim 1 and R₆ is 2-hydroxyphenyl with carbonyldiimidazole or thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent and subsequent reaction of the product thus formed with
20 amine NHR₄R₅ wherein R₄ and R₅ have the meaning defined in formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/06 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WD 03/053443 A (HATLEY RICHARD JONATHAN ; LIVERMORE DAVID GEORGE HUBERT (GB); MILLER N) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application page 1, paragraph 1 example 180	1,5
A	GB 2 326 639 A (MERCK & CO INC) 30 December 1998 (1998-12-30) column 1 claim 1	1,5
A	US 5 464 788 A (BOCK MARK G ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) page 3, line 14 - line 23 claim 1	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 September 2004

29/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006814

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 6 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053443	A	03-07-2003	WO 03053443 A1	03-07-2003
GB 2326639	A	30-12-1998	US 5968938 A	19-10-1999
US 5464788	A	07-11-1995	AU 686792 B2	12-02-1998
			AU 2195295 A	09-10-1995
			CA 2186129 A1	28-09-1995
			EP 0751773 A1	08-01-1997
			JP 9512521 T	16-12-1997
			WO 9525443 A1	28-09-1995
			US 5756504 A	26-05-1998

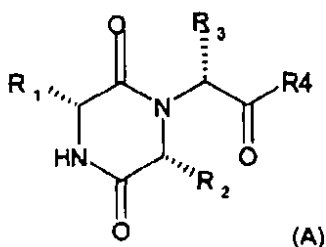
NUEVOS COMPUESTOS

Esta invención se refiere a nuevos derivados de dicetopiperazina que tienen una acción antagonista potente y selectiva en el receptor de la oxitocina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina.

La hormona oxitocina es un agente contractor potente del útero y se usa para la inducción o la aceleración del parto. Asimismo, la densidad de los receptores uterinos de la oxitocina aumenta significativamente en más de 100 veces durante el embarazo y alcanza su máximo durante el parto (prematureo y normal).

Los nacimientos/partos prematuros (entre 24 y 37 semanas) provocan aproximadamente el 60% de la mortalidad/morbilidad infantil y por tanto un compuesto que inhiba las acciones uterinas de la oxitocina, por ejemplo un antagonista de la oxitocina, debe ser útil para la prevención o el control del parto prematuro.

La solicitud de patente internacional PCT/EP02/14823 describe una clase de derivados de dicetopiperazina que exhibe un nivel particularmente útil de actividad como antagonistas selectivos en el receptor de la oxitocina. Una clase preferida de compuestos descritos en la misma está representada por la fórmula A

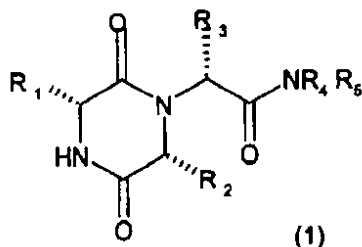


Tales compuestos incluyen aquéllos en los que, entre otros, R₁ es un grupo 2-indanilo, R₂ es un grupo alquilo de C₃₋₄, R₃ es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros unido al resto de la molécula vía un átomo de carbono en el anillo, R₄ representa el grupo NR₅R₆ en el que R₅ y R₆ representan cada uno un grupo alquilo, por ejemplo un grupo metilo, o R₅ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que es-

tán unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, heterociclo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno.

Los presentes inventores han encontrado ahora un nuevo grupo de antagonistas selectivos de los receptores de la oxitocina que exhiben un perfil farmacocinético particularmente ventajoso.

La presente invención proporciona así compuestos de fórmula (1)



en la que R_1 es un grupo 2-indanilo, R_2 es un grupo 1-metilpropilo, R_3 es un grupo 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, y R_4 y R_5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un grupo morfolino.

El grupo R_2 contiene un átomo de carbono asimétrico y la invención incluye cada enantiómero y sus mezclas incluyendo los racematos.

Un compuesto preferido de la invención es el compuesto cuya preparación se describe específicamente en el ejemplo 1.

Los compuestos de fórmula (I) tienen una alta afinidad por los receptores de la oxitocina en el útero de ratas y de seres humanos, y esto se puede determinar usando un procedimiento convencional. Por ejemplo, la afinidad por los receptores de la oxitocina en el útero de ratas se puede determinar por el procedimiento de Pettibone et al., Drug Development Research 30, 129-142 (1993). Los compuestos de la invención también exhiben alta afinidad por el receptor de la oxitocina recombinante de seres humanos en células CHO y esto se puede demostrar convenientemente usando el procedimiento descrito por Wyatt et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001 (11) pp 1301-1305.

Los compuestos de la invención también exhiben un perfil farmacocinético ventajoso que incluye una buena biodisponibilidad y un bajo aclaramiento intrínseco cuando se administra por vía i.v. o p.o. acoplados con una buena estabilidad respecto a las enzimas del citocromo P450, incluyendo la enzima 2C9, y una buena solubilidad acuosa.

Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades y/o estados clínicos mediados a través de la acción de la oxitocina. Ejemplos de tales enfermedades y/o estados clínicos incluyen el parto prematuro, la dismenorrea, la endometriosis y la hiperplasia prostática benigna.

Los compuestos también pueden ser útiles para retrasar el parto antes de elegir la cesárea o transferir el paciente a un centro de cuidado terciario, para el tratamiento de la disfunción sexual, particularmente la eyaculación prematura, obesidad, trastornos relacionados con la comida, fallo cardíaco congestivo, hipertensión arterial, cirrosis del hígado, hipertensión ocular o nefrítica, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos neuropsiquiátricos. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para mejorar las tasas de fertilidad en animales, por ejemplo en animales de granja.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para usar en terapia y en particular de uso como medicina para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de la oxitocina.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de la oxitocina.

Según otro aspecto, la invención también proporciona un método para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de la oxitocina, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad antagonista de un compuesto de fórmula (I).

Los expertos en la técnica apreciarán que en la presente memoria la referencia a tratamiento se extiende a los profilácticos así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

5 Además, se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para usar en el tratamiento variará con la naturaleza del estado clínico a tratar, la ruta de administración y la edad y el estado clínico del paciente, y finalmente estará a la discreción del médico que
10 atiende. Sin embargo, en general las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 2 a 800 mg por día, dependiendo de la ruta de administración.

Así, para la administración parenteral la dosis diaria
15 estará típicamente en el intervalo de 2 a 50 mg, preferiblemente 5 a 25 mg por día. Para la administración oral la dosis diaria estará típicamente dentro del intervalo de 10 a 800 mg, por ejemplo 20 a 150 mg por día.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente
20 en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

Aunque es posible que, para usar en terapia, un compuesto de la invención se pueda administrar como el compuesto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente
25 activo como una formulación farmacéutica.

Así, la invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más de sus vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o
30 profilácticos. El(los) vehículo(s) tiene(n) que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para sus destinatarios.

35 Las composiciones de la invención incluyen aquéllas en una forma especialmente formulada para la administración

oral, bucal, parenteral, por inhalación o insuflación, por implante o rectal.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes ligantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata o almidón-glicolato de sodio, o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, disoluciones y emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes de emulsiónamiento, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles); por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; agentes solubilizantes tales como tensioactivos, por ejemplo, polisorbatos u otros agentes tales como ciclodextrinas; y agentes conservantes, por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido ascórbico. Las composiciones también se pueden formular como supositorios, por ejemplo que contienen bases convencionales de supositorios tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

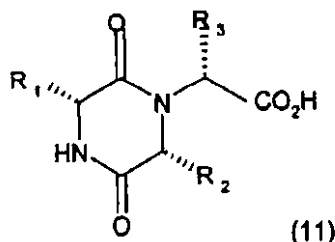
Para la administración bucal la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de una manera convencional.

La composición según la invención se puede formular para administración parenteral por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyectar se pueden presentar en forma de dosis unitarias en ampollas, o en recipientes de múltiples dosis con un agente conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos.

Las composiciones según la invención pueden contener entre 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente de 1-50% para comprimidos y cápsulas, y 3-50% para preparaciones líquidas.

El perfil farmacocinético ventajoso de los compuestos de la invención se demuestra fácilmente usando procedimientos convencionales para medir las propiedades farmacocinéticas de los compuestos biológicamente activos.

Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar por reacción del ácido carboxílico (11, en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula 1).

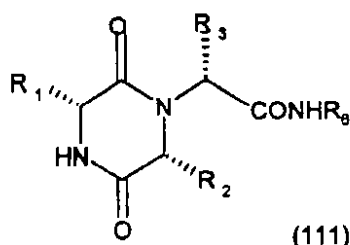


o uno de sus derivados activados con la amina NHR_4R_5 en la que R_4 y R_5 tienen el significado definido en la fórmula (1), en condiciones estándar para preparar amidas a partir de uno de sus ácidos carboxílicos o anhídridos mixtos y una amina HNR_4R_5 .

Así, la amida de fórmula (1) se puede preparar tratando el ácido carboxílico de fórmula (11) con un agente activante tal como BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), BOP-Cl (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico) o cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, y reacción subsiguiente del producto así
10 formado con la amina NHR_4R_5 .

Alternativamente, la amida de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar un anhídrido mixto derivado del ácido carboxílico (11) con la amina NHR_4R_5 en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano. Convenientemente,
15 la reacción se lleva a cabo a temperaturas inferiores, por ejemplo aproximadamente -78°C . El anhídrido mixto se prepara convenientemente haciendo reaccionar el ácido carboxílico (11) con un cloruro de ácido adecuado, por ejemplo cloruro de pivaloilo, en un disolvente aprótico tal como acetato de etilo en presencia de una base orgánica terciaria tal como una trialkilamina, por ejemplo trietilamina, y a
20 bajas temperaturas, por ejemplo a aproximadamente -78°C .

Los compuestos de fórmula (1) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (111)



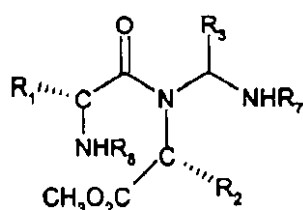
25 (en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (1) y R_6 es el grupo 2-hidroxifenilo) con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano y reacción subsiguiente de los
30 productos así formados con la amina NHR_4R_5 .

Los compuestos de fórmula (11) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (111), en la que R_6 es el

grupo 2-hidroxifenilo, por reacción con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano y reacción subsiguiente del producto así formado con acetona acuosa.

5 Los compuestos de fórmula (111), en la que R_6 es un grupo 2-hidroxifenilo, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (111), en la que R_6 es un grupo 2-benciloxifenilo, por hidrógenolisis usando hidrógeno y un catalizador de paladio.

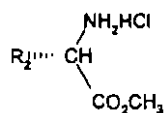
10 Los compuestos de fórmula (111), en la que R_6 es un grupo 2-benciloxifenilo, se preparan convenientemente mediante un procedimiento descrito más adelante en la presente memoria. Así, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (IV)



(IV)

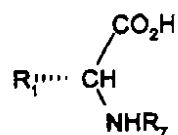
15 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (I), R_7 es un grupo 2-benciloxifenilo y R_6 es un grupo N-benciloxicarbonilo, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono y ácido acético. Esta reacción se lleva convenientemente a cabo
20 en un disolvente tal como etanol o trifluoroetanol o en sus mezclas.

El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar el hidrocloreuro del aminoéster (V), en el que
25 R_2 tiene el significado definido en la fórmula (I)



(V)

con el aldehído $R_3\text{CHO}$ (VI), en el que R_3 tiene los significados definidos en la fórmula (I), en presencia de trietilamina y en un disolvente tal como trifluoroetanol, y haciendo reaccionar a continuación el producto resultante con el compuesto (VII) en el que R_1 tiene los significados definidos en la fórmula (I) y R_7 es un grupo benciloxicarbonilo



(VII)

y el isocianuro CNR_6 (VIII) en el que R_6 es un grupo 2-benciloxifenilo, en un disolvente tal como trifluoroetanol.

El sustituyente R_2 es un grupo 1-metilpropilo y el compuesto de fórmula (I), en la que R_2 es un grupo 1-metilpropilo que tiene una configuración (S) o (R), se puede preparar partiendo del aminoéster (V) en el que el grupo R_2 tiene la configuración (S) o (R) requerida.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de las realizaciones de la presente invención.

Métodos generales de purificación y analíticos

HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Supelco-sil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) eluyendo con HCO_2H al 0,1% y acetato de amonio 0,01M en agua (disolvente A) y HCO_2H al 0,05% y agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución: 0-0,7 minutos 0% de B, 0,7-4,2 minutos 0%-100% de B, 4,2-5,3 minutos 100% de B, 5,3-5,5 minutos 0% de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (MS) se registraron con un espectrómetro Platform Fisons VG usando los modos de electropulverización positiva [(ES+ve para dar los iones moleculares MH^+ y $\text{M}(\text{NH}_4)^+$] o electropulverización negativa [(ES-ve para dar el ion molecular $(\text{M}-\text{H})^-$] en un espectrómetro de masas Micromass serie 2 o Waters ZQ. Los espectros

de ^1H -RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX de 400 MHz usando tetrametilsilano como el patrón externo. La cromatografía BiotageTM se refiere a la purificación llevada a cabo usando un equipo vendido por Dyax Corporation (Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos preempaquetados con KPSil. Autopreparación dirigida a masas se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución con una columna HPLCABZ+5 μm (5 cm x 10 mm de diámetro interno) con HCO_2H al 0,1% en agua y 95% de MeCN, 5% de agua (HCO_2H al 0,5%) usando gradiente de elución a un caudal de 8 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$. El colector de fracciones Gilson 202 fue accionado mediante un espectrómetro de masas VG Platform para detectar la masa de interés.

15 Fritas hidrófobas se refieren a tubos de filtración vendidos por Whatman. SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos vendidos por International Sorbent Technology Ltd. TLC (cromatografía de capa fina) se refiere al uso de placas de TLC vendidas por Merck revestidas con gel de sílice 60 F_{254} . OasisTM se refiere a cartuchos de extracción Waters® OasisTM HLB, vendidos por Waters Corporation®.

Compuesto intermedio 1

25 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-((1S)-1-metilpropil)-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-(2-hidroxifenil)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

A una disolución vigorosamente agitada del hidrocloruro del éster metílico de la (D)-aloisoleucina (5,0 g) en diclorometano (150 ml) se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La bicapa resultante se separó usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano (50 ml). La fase de diclorometano combinada se diluyó con metanol (200 ml) y se añadió
35 ácido (2R)-[(benciloxicarbonil)amino](2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etanoico (14,64 g), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h para efectuar la disolución. La disolución se

evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de trifluoroetanol/metanol 1:1 (140 ml) y a continuación se añadió 2-benciloxifenilisocianuro (9,43 g) seguido por 2-metil-4-formiloxazol (5,0 g), y la reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en etanol (500 ml) y paladio sobre carbono (4,0 g) y se añadió ácido acético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Se añadieron más paladio sobre carbono (4,0 g) y ácido acético (20 ml) de nueva aportación y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante otras 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y a continuación se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con acetato de etilo (100 a 0%):metanol para dar 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-((1S)-1-metilpropil)-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-(2-hidroxifenil)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida (11,8 g, 51%).

HPLC, tr = 3,2 minutos; m/z [M+H]⁺ = 517.

El hidrocloreuro de éster metílico de la (D)-isoleucina se preparó similarmente.

Compuesto intermedio 2

2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-((1R)-1-metilpropil)-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-(2-hidroxifenil)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida

HPLC, tr = 3,17 y 3,22 minutos; m/z [M+H]⁺ = 517.

Compuesto intermedio 3

Ácido ((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-((1S)-1-metilpropil)-2,5-dioxo-1-piperazinil)(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acético

Se añadió carbonildiimidazol (352 mg, 1,6 equivalentes) a una disolución de 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-

inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}-N-(2-hidroxifenil)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acetamida (11,8 g presecados a vacío en presencia de P₄O₁₀ durante 24 horas) en diclorometano (20 ml) y la disolución se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetona (20 ml) y se añadió agua (20 ml), seguida por la adición de HCl 2N (2 ml), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Ésta se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se secó vía una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con HCl 2N (2 x 10 ml) y a continuación se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml). La fase acuosa combinada se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó vía una frita hidrófoba y se evaporó para dar ácido {(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acético (0,355 mg, 73%) como un sólido blanco.

HPLC, tr = 3,0 y 3,1 minutos; m/z [M+H]⁺ = 426.

Similarmente, a partir del compuesto intermedio 2 se preparó el ácido {(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acético (compuesto intermedio 4).

HPLC, tr = 3,14 minutos; m/z [M+H]⁺ = 426.

Ejemplo 1

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona

Se añadieron secuencialmente a una disolución de ácido {(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}(2-metil-1,3-oxazol-4-il)acético (100 mg) en dimetilformamida (2 ml) diisopropil-etilamina (100 mg, 3,3 equivalentes), pyBOP (159 mg, 1,3 equivalentes) y morfolina (102 µl, 5 equivalentes), y la

mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió HCl 2N (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se se-
 5 có vía una frita y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar ((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona (9 mg) como un sólido incoloro.

10 HPLC tr = 2,8 minutos; m/z [M+H]⁺ = 495.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,70-3,30 (m, 8H), 3,17-3,10 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,50-1,43
 15 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 6H).

Similarmente, a partir del compuesto intermedio 4 y morfolina se preparó

Ejemplo 2

20 ((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona

HPLC tr = 2,92 minutos; m/z [M+H]⁺ = 495.

25 Ejemplo 3

((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se trató ácido
 30 (2R)-[(benciloxicarbonil)amino](2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etanoico (35,84 g, 0,110 moles) con 2,2,2-trifluoroetanol (165 ml) seguido por metanol (55 ml) y trietilamina (11,13 g, 15,33 ml, 0,110 mmoles), y la suspensión se agitó durante 3,5 h hasta que se observó disolu-
 35 ción. A continuación, la disolución se añadió al hidroclo-
 ruro del éster metílico de la (D)-aloisoleucina (20 g, 0,110 moles) en un matraz separado. La suspensión se agitó

hasta que se observó disolución. A continuación, se añadió 2-metil-4-formiloxazol (12,24 g, 0,110 mmoles) seguido por 2-benciloxifenilisocianuro (23,04 g, 0,110 mmoles). La mezcla de reacción marrón oscura se agitó a continuación a 20-25°C durante 24 h. A continuación, la disolución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 130 ml por destilación a presión reducida. La disolución se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). A continuación, la fase orgánica se diluyó con N-metilpirrolidinona (460 ml), y el diclorometano se separó agitando a 40°C a vacío durante 2 h. A continuación, se añadió ácido acético (46 ml) seguido por catalizador de paladio sobre carbono (69,0 g de Pd al 10% en peso, 57% de agua, Johnson Matthey Type 87L) y la mezcla se hidrógeno con rápida agitación durante 2 h a una presión de hidrógeno de globo. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo (960 ml) y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 3% p/v (960 ml). La mezcla bifásica se filtró y la fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 3% p/v (2 x 960 ml). A continuación, la disolución orgánica se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se concentró por destilación a presión atmosférica separando por destilación 385 ml de disolvente. La disolución concentrada se trató a 20-25°C con 1,1'-carbonildiimidazol (21,46 g, 0,132 moles) y se agitó a 20-25°C durante 1 h, a continuación se trató con agua (290 ml) y se agitó rápidamente a 20-25°C durante 24 h. Se permitió que la mezcla sedimentara y la capa de acetato de etilo se separó y se descartó. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (290 ml) y se permitió que la mezcla sedimentara y la fase acuosa se separó y acidificó a pH 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (18 ml). A continuación, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (290 ml y a continuación 145 ml). A continuación, la disolución combinada de acetato de etilo se concentró por destilación a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 93 ml. A continuación, esta disolu-

ción se diluyó con tetrahydrofurano (62 ml) y se trató con trietilamina (11,02 g, 15,20 ml, 0,109 moles) y se enfrió a -78°C. A continuación, la disolución se trató con cloruro de trimetilacetilo (4,81 g, 4,92 ml, 39,90 mmoles) y se agitó a -78°C durante 7 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con una disolución de morfolina (15,82 g, 15,83 ml, 0,181 moles) en tetrahydrofurano (23 ml) y se agitó a -78°C durante 1 h y 20 minutos antes de permitir que calentara a 20-25°C. A continuación, la disolución se diluyó con acetato de etilo (76 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 153 ml) seguida por agua (153 ml). A continuación, la disolución orgánica se diluyó con acetato de etilo (54 ml) y se destiló a presión atmosférica hasta reducir el volumen a 69 ml. A continuación, la disolución se enfrió a 20-25°C, momento en el cual se produjo la cristalización del compuesto del título. A continuación, la suspensión se enfrió más a 0°C antes de que se aislara el compuesto del título por filtración y se succionara hasta sequedad. Rendimiento 8,92 g.

Ejemplos de farmacia

Estos ejemplos ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas representativas para administrar que contienen un compuesto de la invención.

A. Formulación parenteral

Ingredientes

Compuesto de la invención	1 g
Alcohol absoluto	5 ml
Propilenglicol	25 ml
2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina al 5% p/v en ácido acético 50 mM que contiene cloruro de sodio al 0,9% ajustado a pH 4,0 con hidróxido de sodio	c.s. hasta 100 ml

El compuesto de la invención se dispersa en el alcohol y se disuelve en propilenglicol con la ayuda de calor. El componente acuoso se añade a continuación con agitación para dar 10 ml de la disolución i.v. La disolución se puede
5 esterilizar por medios apropiados tales como filtración aséptica o tratamiento en autoclave.

Ésta se puede administrar por bolo o diluirse para dar una bolsa para infusiones que, por ejemplo, contiene una disolución salina normal.

10

B. Cápsula para la administración oral

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso</u>
Compuesto de la invención	25,0
Lactosa	74,5
Estearato de magnesio	0,5

Los ingredientes anteriores se mezclaron y dispensaron
15 en cápsulas de gelatina dura que contenían 100 mg cada una.

C. Comprimido para administración oral

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso</u>
Compuesto de la invención	25,0
Lactosa	35,0
Almidón	34,5
Crospovidona	4,0
Estearato de magnesio	0,5

Los ingredientes anteriores, con la excepción del es-
20 tearato de magnesio, se combinan y mezclan. A continuación, se añade el estearato de magnesio y la formulación se mezcla. La formulación se conforma en comprimidos con una máquina apropiada de fabricación de comprimidos.

25

Medida de la actividad antagonista de la oxitocina

Disolución amortiguadora de ensayo usada a lo largo de todo el ensayo: HEPES 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,125 mg/ml de BSA, pH ajustado a 7,4 con KOH.

Se prepararon membranas hOT-CHO con una concentración de 0,3 mg proteína/ml en disolución amortiguadora de ensayo. Los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO (hasta 10 mM) y se diluyeron en DMSO (aparato Beckman Biomek FX). Se transfirió 1 μ l de compuesto a placas de ensayo negras de 384 pocillos (NUNC) usando un aparato Biomek FX. SE añadieron a todos los pocillos (Labsystems Multidrop) 20 μ l de Bodipy TMR Oxytocin 1 nM (Perkin Elmer) en disolución amortiguadora de ensayo, y a continuación se añadieron 20 μ l de membrana a todos los pocillos (Multidrop). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 min.

La polarización se leyó en un equipo Analyst LJL (λ_{Ex} = 535 nm), Em = 580 nm, $\lambda_{Dicroica}$ = 555 nm). Los datos se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros. El K_i estimado se calculó como $IC_{50/5}$.

En el ensayo anterior, los compuestos de los ejemplos 1 y 2 de la invención tienen un valor pK_i de 9,0 y 8,2, respectivamente.

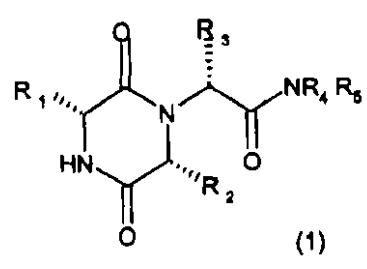
Los compuestos de la invención son esencialmente no tóxicos a las dosis terapéuticamente activas. Así, el compuesto del ejemplo 1 se administró a ratas en dosis de 30 mg/kg durante 7 días y no se observó ningún efecto toxicológico adverso.

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



5 en la que R₁ es un grupo 2-indanilo, R₂ es un grupo 1-metilpropilo, R₃ es un grupo 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, y R₄ y R₅ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un grupo morfolino.

10 2. (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona.

15 3. (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-piperazinadiona.

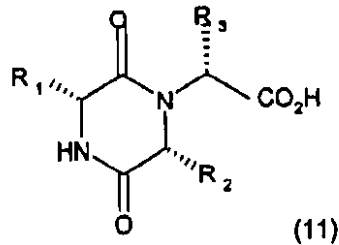
20 4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 5. El uso de un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de la oxitocina.

30 6. Un método para tratar o prevenir enfermedades o estados clínicos mediados a través de la acción de la oxitocina, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

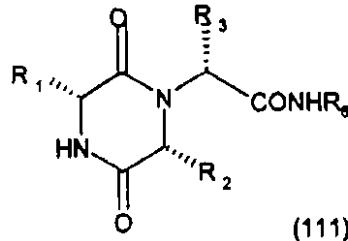
7. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o uno de sus anhídridos mixtos, con la amina NHR₄R₅ en la que R₄ y R₅ tienen el significado definido en la fórmula (I), en condiciones estándar para preparar
10 amidas a partir de uno de sus ácidos carboxílicos o de sus anhídridos mixtos y una amina.

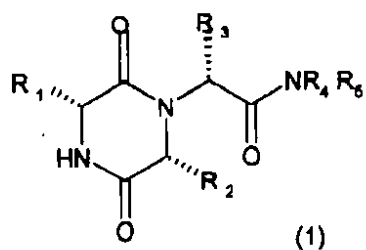
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



15 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y R₆ es un grupo 2-hidroxifenilo, con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado y subsiguiente reacción del producto así formado con la amina NHR₄R₅, en la que R₄ y R₅ tienen el significado
20 definido en la fórmula (I).

RESUMEN

Compuestos de fórmula (1)



5

en la que R₁ es un grupo 2-indanilo, R₂ es un grupo 1-metilpropilo, R₃ es un grupo 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, y R₄ y R₅ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un grupo morfolino, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina.

10

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

11 SEP 2004

Applicant's or agent's file reference MA-PB60330	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/006814	International filing date (day/month/year) 22/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/06/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box III)

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AND THEIR USE AS OXYTOCYN ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38 2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006814A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/06 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X,P	WO 03/053443 A (HATLEY RICHARD JONATHAN ; LIVERMORE DAVID GEORGE HUBERT (GB); MILLER N) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application page 1, paragraph 1 example 180	1,5
A	GB 2 326 639 A (MERCK & CO INC) 30 December 1998 (1998-12-30) column 1 claim 1	1,5
A	US 5 464 788 A (BOCK MARK G ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) page 3, line 14 - line 23 claim 1	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2004

Date of mailing of the international search report

29/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006814

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 6 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053443	A	03-07-2003	WO 03053443 A1	03-07-2003
GB 2326639	A	30-12-1998	US 5968938 A	19-10-1999
US 5464788	A	07-11-1995	AU 686792 B2	12-02-1998
			AU 2195295 A	09-10-1995
			CA 2186129 A1	28-09-1995
			EP 0751773 A1	08-01-1997
			JP 9512521 T	16-12-1997
			WO 9525443 A1	28-09-1995
			US 5756504 A	26-05-1998

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>pct</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		

COMPLETA

(X)

INCOMPLETA ()

()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas. | () | () |

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable:

Fecha:

S7

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

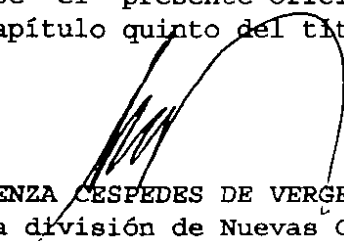
REFERENCIA	Radicación No.	5 128767
	Solicitud internacional	EP2004/006814
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4296

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR. 2006
adpal