

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019948- -00011-0000

Fecha: 2011-02-09 16:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (E)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.019.948

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados de tio-carbamoil ciclohexano como antagonistas del receptor D3/D2, proceso para la elaboración del mismo y composiciones farmacéuticas que los continenen"

Solicitante: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 342**DEL 1 DE OCTUBRE DE 2011, OFICIO NO. 12870 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 De la solicitud de patente**

Título

Sugiere su Despacho presentar un nuevo título ajustado a lo que se desea proteger.

1.2 Reivindicaciones

Considera su Despacho que no todos los radicales estarían soportados en la descripción.

Se dice, además, que las reivindicaciones 2 a 5 no se encuentran de acuerdo con la reivindicación 1 ya que los radicales arilo, cicloalquilo y heterocíclico no deben estar sustituidos.

Finalmente sugiere unir las reivindicaciones 6 a 9 y 12 a 14.

Su Despacho finalmente acepta los argumentos del solicitante y establece que la presente invención sí posee nivel inventivo.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 De la solicitud de patente

Título

En respuesta a su objeción el solicitante ha decidido modificar el título de la invención por el de: “Derivados de tio-carbamoil ciclohexano como antagonistas del receptor D3/D2, proceso para la elaboración del mismo y composiciones farmacéuticas que los contienen”

2.2 Reivindicaciones

En respuesta a la objeciones planteadas por su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio mucho más limitado que el anterior en donde ha tenido en cuenta todas y cada una de las observaciones planteadas.

Sin embargo, para claridad de su Despacho el solicitante desea poner de presente que todos y cada uno de los sustituyentes que aparecen en el nuevo capítulo reivindicatorio tienen completo soporte en los ejemplos (ver tabla que inicia en página 43, bajo el título “Síntesis paralela automatizada (Procedimiento general)” tal y como se describe a continuación:

Butilo: ver compuesto 24.

Terc-butilo: ver compuesto 38

Alilo: ver compuesto 21

Fenilo o fenilo sustituido: ver, por ejemplo, compuestos 19, 20, 23, 27, 28, 32 ...

Ciclolalquilo: ver, por ejemplo, compuestos 26, 33

Benzilo: ver compuesto 39

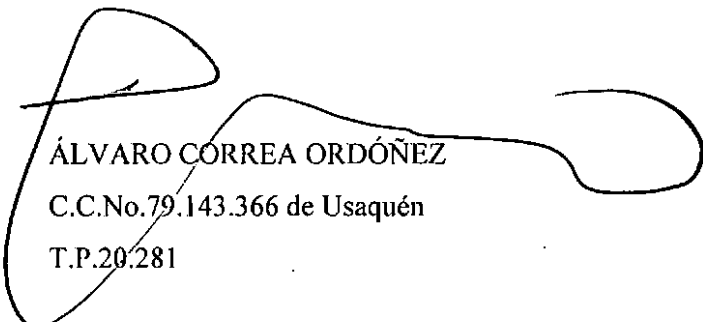
Benzoilo: ver compuesto 43

R₁ y R₂ juntos pirrolidina, morfolino, piperidina, piperidina 4-sustuida: ver compuesto 18

Piperazina 4-sustituida: ver compuesto 15.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



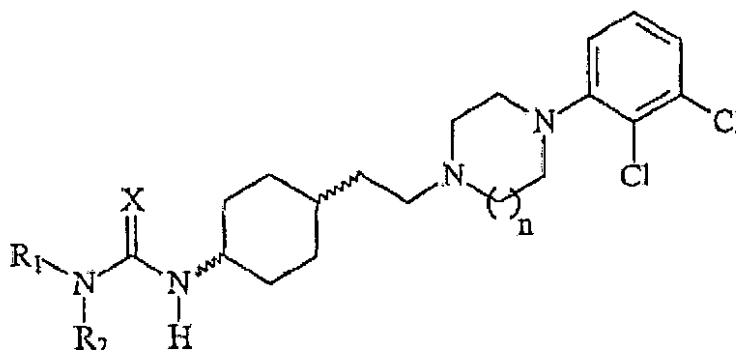
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado

RAC/BOGDMS-582896-V1-P2006_000007-0820.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, CH_3 , etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, alilo, fenilo o fenilo sustituido, naftilo, cicloalquilo, benzilo y benzoilo, o R_1 y R_2 juntos pueden formar un anillo de pirrolidina, morfolino, piperidina, piperidina 4-sustituida y piperazina 4-sustituida;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-

hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-

pirrolidina-1-carboxamida,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-3-etil-3-metil-urea;

trans-1-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-3-metil-3-propil-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-urea;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-piperazina-1-carboxamida;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazina-1-carboxamida;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-

etil]-ciclohexil}-morfolino-4-carboxamida;

trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-piperidina-1-carboxamida;

trans-N-{4-[2-t4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-alil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea,

trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea,

trans-1-bifenil-2-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico,

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico,

trans-1-(3-ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea,

trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,

trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea,

trans-1-benzoil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-acético,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea,

trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

1/

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea,

trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

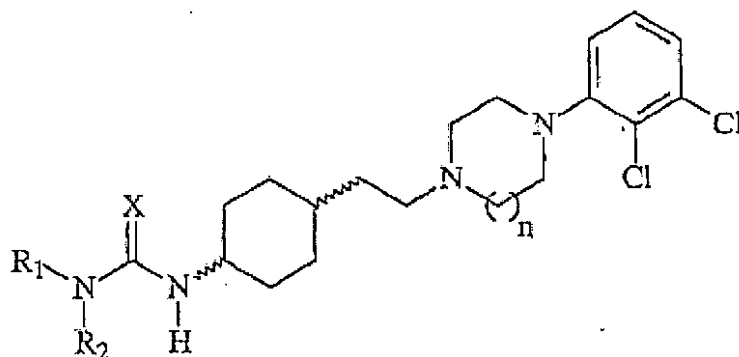
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metiltio-fenil)-urea,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



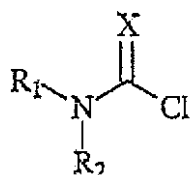
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, CH_3 , etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, alilo, fenilo o fenilo sustituido, naftilo, cicloalquilo, benzilo y benzoilo, o R_1 y R_2 juntos pueden formar un anillo de pirrolidina, morfolino, piperidina, piperidina 4-sustituida y piperazina 4-sustituida;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

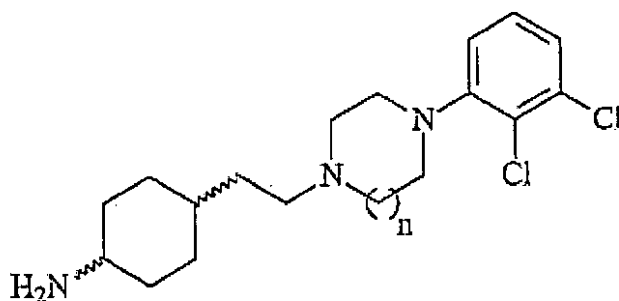
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprende:

- a) formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

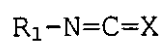
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

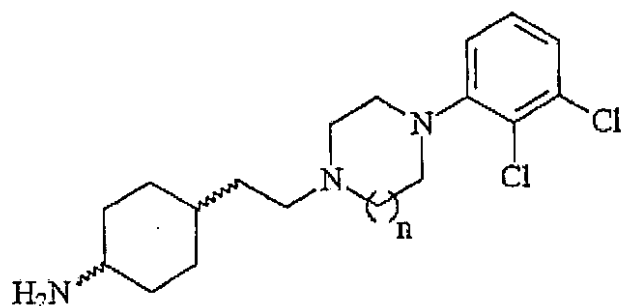
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

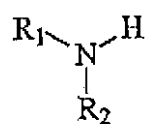
en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

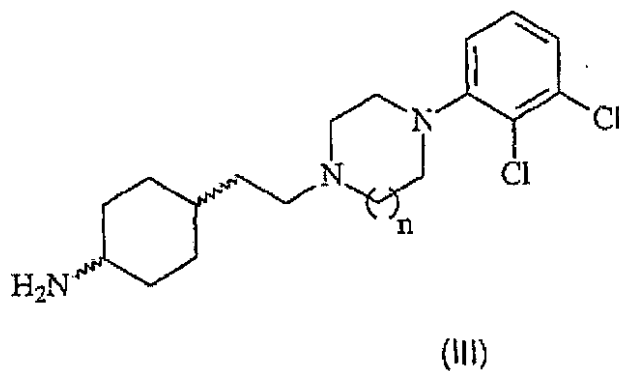
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, e

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, isómeros *cis*- y/o *trans*- de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

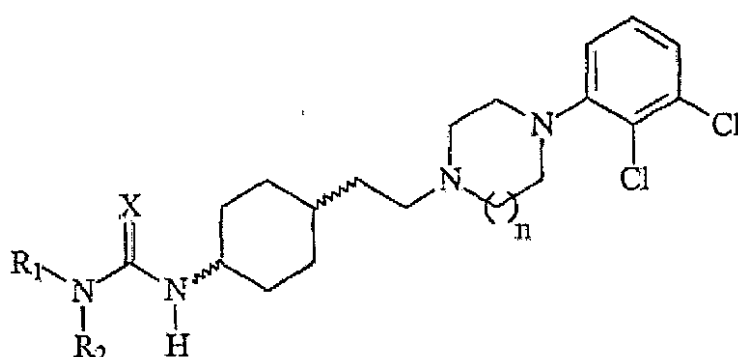
y opcionalmente de manera posterior formar sales y/o hidratos y/o solvatos.

4. Una amina de fórmula (III):



en donde n es 2, y/o formas protegidas de estos y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, CH₃, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, alilo, fenilo o fenilo sustituido, naftilo, cicloalquilo, benzilo y benzoilo, o R₁ y R₂ juntos pueden formar un anillo de pirrolidina, morfolino, piperidina, piperidina 4-sustituida y piperazina 4-sustituida;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.