

sieves) methylene chloride, a solution of chloroacetyl chloride (1.3 g) in 3 ml of methylene chloride is added dropwise under nitrogen. The reaction mixture is stirred at 0° C. for 1 hour and then overnight at ambient temperature. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with water. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give the crude N-chloroacetyl derivative. To an ethanolic solution (40 ml) of this crude product, a solution of sodium ethoxide in ethanol (0.27 g of sodium in 40 ml of absolute ethanol) is slowly added. The resulting solution is heated at reflux under nitrogen for 7 hours. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase is repeatedly extracted with ethyl acetate and the combined organic layers are washed with saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give crude cyclized product. The material is purified by chromatography on silica gel to give the titled compound.

EXAMPLE 8

2-(4-Chloro-tetrazolo[1,5-a]pyrid-6-yl)-4-(1,1-dimethylethyl)morpholine

To a solution of 2-(4-chloro-tetrazolo[1,5-a]pyrid-6-yl)-4-(1,1-dimethylethyl)-5-oxo-morpholine (1.0 g) in 50 ml of dry tetrahydrofuran (THF), a 2.0 M solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ in tetrahydrofuran (5 ml) is added dropwise under nitrogen. The reaction mixture is heated at reflux for 5 hours and then treated with 25 ml of methanol. The resulting mixture is heated at reflux for 3 hours, concentrated and chromatographed to afford the title compound.

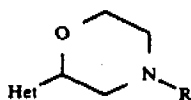
EXAMPLE 9

2-(6-Amino-5-chloropyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethylethyl)morpholine

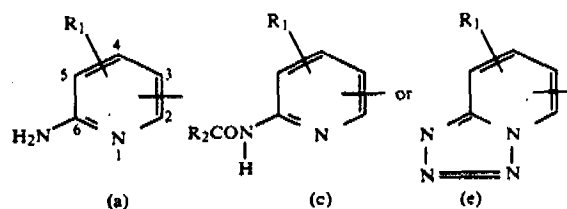
A solution of 0.83 g of 2-(4-chloro-tetrazolo[1,5-a]pyrid-6-yl)-4-(1,1-dimethylethyl)morpholine, 1.42 g of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and 0.15 ml of 12M hydrochloric acid in 75 ml of methanol is heated at reflux for 20 hours. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and then poured into ice water containing 5N sodium hydroxide and methylene chloride. The layers are separated and the aqueous phase further extracted with methylene chloride. The combined organic extracts are washed with water and saturated sodium chloride. The organic solution is dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed on silica gel to give the title compound.

What is claimed is:

1. A compound having the formula



wherein
Het is



R is loweralkyl, cycloloweralkyl, aralkyl, substituted aralkyl, heterocyclicloweralkyl or substituted heterocyclicloweralkyl;

R₁ is hydrogen, halogen or cyano;

R₂ is lower alkyl, phenyl, substituted phenyl, phenyl-lower alkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compounds of claim 1 wherein Het is selected from Structures (a) or (c).

3. The compounds of claim 1 wherein Het is structure (a).

4. The compounds of claim 3 wherein R is loweralkyl of from 3 to 6 carbon atoms; or aralkyl where the alkyl portion is from 3 to 6 carbon atoms and the aryl portion is phenyl, methoxy phenyl or hydroxy phenyl; or heterocyclicloweralkyl where the heterocyclic portion is indolyl, methoxyindolyl or hydroxy indolyl, and the loweralkyl portion is from 3 to 6 carbon atoms; and R₁ is hydrogen or halogen.

5. The compounds of claim 4 wherein the loweralkyl, and the loweralkyl portions of the aralkyl and heterocyclic loweralkyl is a loweralkyl with an α -branched methyl or ethyl or an α -branched gem dimethyl or diethyl substitution pattern.

6. The compounds of claim 5 wherein R is tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl optionally substituted with phenyl or indolyl and where said phenyl and indolyl may be optionally substituted with hydroxy or methoxy; and R₁ is hydrogen or chloro.

7. The compounds of claim 1 which are the hydrochloride, maleate or citrate salts thereof.

8. The compound of claim 1 which is 2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethylethyl)morpholine.

9. The compound of claim 1 which is 2-(6-amino-5-chloro-pyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethylethyl) morpholine.

10. The compound of claim 1 which is 2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethylpropyl) morpholine.

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1-methyl-3-phenylpropyl) morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-3-phenylpropyl)-morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-propyl)morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-propyl)morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl)morpholine or

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-3-(3-hydroxy-phenyl)-propyl)morpholine.

11. The compound of claim 1 which is

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl)morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1-methyl-2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-morpholine,

2-(6-aminopyrid-3-yl)-4-(1,1-dimethyl-2-(1H-indol-3-yl)ethyl)morpholine,

219

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos Olarte
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 118771
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	005
	Folios	077 11

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB2005/001554		
Fecha de Presentación Internal.	17/05/2005		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 110 - 216
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 239 - 243
- 1.3. Prioridad: Presentada en Gran Bretaña el 27.05.04, bajo el número 0411891.5 y la 0412463.2 de 03.06.04

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Nuevos derivados de aminopiridina y su uso como fármacos"

Según las reivindicaciones 1-16 se refiere a derivados de aminopiridinas de fórmula (I) y sus sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichos compuestos son agonistas de los receptores de dopamina y son activos en el tratamiento de desórdenes neurológicos y sexuales.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de más compuestos agonistas del receptor de dopamina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de aminopiridina que son agonistas de los receptores D3.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/5377

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El término “profármaco” no se encuentra sustentado en la descripción, ya que dentro de ésta no se describe métodos de síntesis para obtenerlos.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 12-15, que trata de “Uso de un compuesto...”, no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

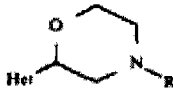
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 27.05.04, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5077290	“Derivados de morfolina y su uso”	31.12.91

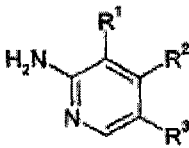
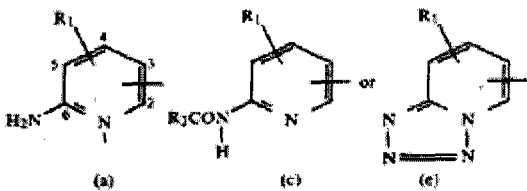
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

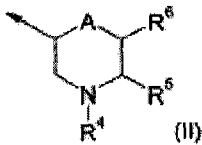
- La publicación US 5077290 (ver reivindicaciones 1-8), revela compuestos activos contra desórdenes neurológicos como la



depresión de fórmula: en donde Het es



- La presente solicitud revela compuestos de fórmula:



donde R3 es

Comparando elemento por elemento, se aprecia que muchos de los compuestos de las reivindicaciones 1-11 y 16 son iguales a los de la presente solicitud, especialmente cuando en la presente solicitud R3 es (II).

En conclusión los compuestos de D1 tienen los mismos elementos característicos de los compuestos que se reivindican, afectando la novedad de la presente solicitud.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 5077290	1-11, 16	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10 JUL. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 2226	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--