

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATORIA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-127748

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

**TITULO: DICETOPIPERAZINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE
OXITOCINA.**

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

**DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN Inglaterra**

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

P2006/000288

25

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127748-00000-0000
Rec 2005-12-20 18:35:40 Usp. 2020 NUEVE ALCIONES
TR. 11 PATENTE II
EVS: 3/8 FASE NACIONAL
RCL 411 PRESENTACION Fotos: 16

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: GLAXO GROUP LIMITEDDirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NNNacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER LISTA ADJUNTADirección: VER LISTA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006761Fecha Junio 21, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/000400Fecha Enero 5, 2006

6

Título (54) DICETOPIPERAZINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE
OXITOCINA.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 403/06, A61K 31/496, A61P 15/06.

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 23, 2004

(31) Número de Solicitud

0414092.7

9

Comprobante de pago No. 06 -94.429Fecha Diciembre 12, 2006

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. Adjunto copia simple ver expediente No 06-047 825
- ☐ 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/006761

ALAN DAVID BORTHWICK
Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

STEVEN LESLIE SOLLIS,
Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127748-00000-0000
Rec: 2006-12-20 18:35:40 Dep. ZUZU NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE/II
Evo: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Fotos: /0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,429
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32747904	11/12/2006	7,734,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlessex, 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.

Marlén Neira C

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

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente 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



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

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

Glaxo Group Limited

domiciliado en

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.

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

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

- 5 at London/à Londres
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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000400 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/06,
A61K 31/496, A61P 15/06

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/006761

(22) International Filing Date: 21 June 2005 (21.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0414092 7 23 June 2004 (23.06.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB], Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BORTHWICK,
Alan David [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB) SOLLIS,
Steven, Leslie [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB)(74) Agent: CRAWLEY, Karen, GlaxoSmithKline, Corpo-
rate Intellectual Property (CN925 1), 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,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, 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, IS, IT, LT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(u)) for the following designations 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(u)) for the following desig-
nations 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

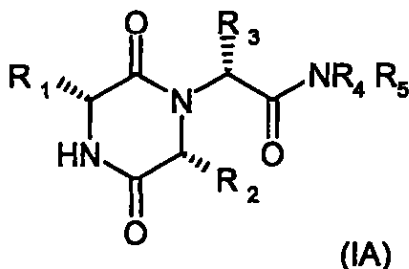
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

(54) Title: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS



(IA)

(57) Abstract: Compounds of formula (IA) wherein R₁ is 2-indanyl, R₂ is
1-methylpropyl, R₃ is 1-methyl-indazol-5-yl, R₄ represents methyl and R₅
represents hydrogen or methyl, and pharmaceutically acceptable derivatives
thereof are described, as are processes for their preparation, pharmaceutical
compositions containing them and their use in medicine, particularly their use
as oxytocin antagonists

WO 2006/000400 A1

SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS

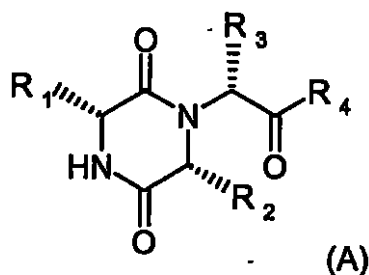
This invention relates to novel diketopiperazine derivatives having a potent and selective antagonist action at the oxytocin receptor, to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine.

The hormone oxytocin is a 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 WO 99/47549 describes diketopiperazine derivatives including 3-benzyl-2,5-diketopiperazine derivatives as inhibitors of fructose 1,6-bisphosphate (FBPase).

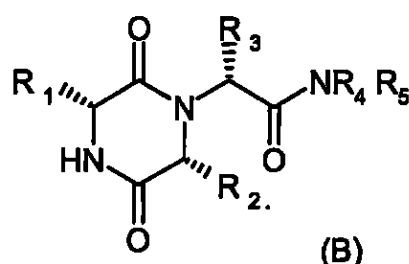
International patent application WO 03/053443 describes a class of diketopiperazine derivatives which exhibit a particularly useful level of activity as selective antagonists at the oxytocin receptor. A preferred class of compounds described therein is represented by the formula (A).



Such compounds include those wherein inter alia R_1 is 2-indanyl, R_2 is C_{3-4} alkyl, R_3 is an optionally substituted 6,5 fused bicyclic ring e.g. 1H-indazol-5-yl 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 saturated

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

International patent application WO 2005/000840 describes diketopiperazine derivatives of formula (B)

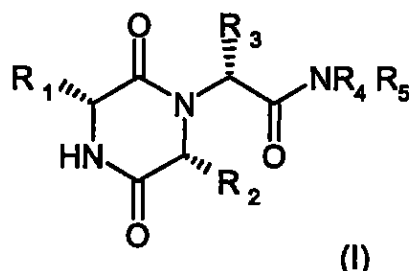


wherein R₁ is 2-indanyl, R₂ is 1-methylpropyl, R₃ is 2-methyl-1,3-oxazol-4-yl and R₄ and R₅ together with the nitrogen atom to which they are attached represent morpholino.

10

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

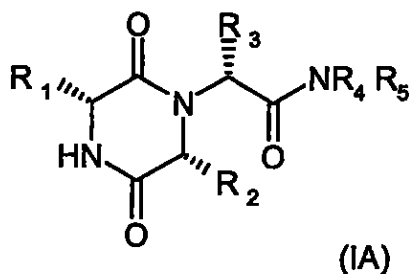
The present invention thus provides at least one chemical entity selected from compounds of formula (I)



wherein R₁ is 2-indanyl, R₂ is 1-methylpropyl, R₃ is 1-methyl-indazol-5-yl, R₄ represents methyl and R₅ represents hydrogen and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

20

Alternatively, the present invention provides at least one chemical entity selected from compounds of formula (IA)



wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 1-methyl-indazol-5-yl, R_4 represents methyl and R_5 represents hydrogen or methyl, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

- 5 It will be appreciated that the compounds of formula (I) and formula (IA) possess the absolute stereochemistry depicted at the asymmetric carbon atoms bearing groups R_1 , R_2 and R_3 , ie the stereochemistry at these positions is always (*R*). Nevertheless, it should also be appreciated that although such compounds are substantially free of the (*S*)-epimer at each of R_1 , R_2 and R_3 , each epimer may be present in small
10 amounts, for example 1% or less of the (*S*)-epimer may be present.

It will also be appreciated that the group R_2 contains an asymmetric carbon atom and that the invention includes both the (*R*)- and (*S*)-epimers thereof.

- 15 In one embodiment of the invention, R_2 is (1*S*)-1-methylpropyl. In another embodiment of the invention, R_2 is (1*R*)-1-methylpropyl.

In one embodiment of the invention, R_5 represents hydrogen. In another embodiment of the invention, R_5 represents methyl.

20

In one embodiment of the invention is the compound the preparation of which is specifically described in example 1. In another embodiment of the invention is the compounds the preparation of which is specifically described in examples 1 and 2.

- 25 In one aspect, chemical entities useful in the present invention may be at least one chemical entity selected from:

(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide, and

- 30 (2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N,N*-dimethyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide,
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

- As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means a compound which is suitable for pharmaceutical use. Salts and solvates of compounds of the invention
35 which are suitable for use in medicine are those wherein the counterion or associated solvent is pharmaceutically acceptable. However, salts and solvates having non-pharmaceutically acceptable counterions or associated solvents are within the scope

of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

- 5 As used herein, the term "pharmaceutically acceptable derivative", means any pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug e.g. ester, of a compound of the invention, which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of the invention, or an active metabolite or residue thereof. Such derivatives are recognizable to those skilled in the art, without undue
10 experimentation. Nevertheless, reference is made to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated herein by reference to the extent of teaching such derivatives. In one aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters, carbamates and phosphate esters. In another aspect, pharmaceutically acceptable
15 derivatives are salts, solvates and esters. In one aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are physiologically acceptable salts. In a further aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are solvates and esters. In another aspect, pharmaceutically acceptable derivatives are solvates.
- 20 Suitable physiologically acceptable salts of compounds of the present invention include acid addition salts formed with physiologically acceptable inorganic acids or organic acids. Examples of such acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, phosphoric acid, sulphuric acid, sulphonc acids e.g. methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic and p-toluenesulphonic, citric acid, tartaric acid,
25 lactic acid, pyruvic acid, acetic acid, succinic acid, fumaric acid and maleic acid.

The present invention also relates to solvates of the compounds of formula (I) or formula (IA), for example hydrates, or solvates with pharmaceutically acceptable solvents including, but not limited to, alcohols, for example ethanol, iso-propanol,
30 acetone, ethers, esters, e.g. ethyl acetate.

The compounds of the invention may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative
35 thereof together with a further therapeutic agent.

When a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will 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 and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The compounds of the present invention may be used in combination with tocolytics or prophylactic medicines. These include, but are not limited to, beta-agonists such as terbutaline or ritodrine, calcium channel blockers, e.g. nifedepine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as indomethacin, salts of magnesium, such as magnesium sulphate, other oxytocin antagonists, such as atosiban, and progesterone agonists and formulations. In addition the compounds of the present invention may be used in combination with antenatal steroids including betamethasone and dexamethasone, prenatal vitamins especially folate supplements, antibiotics, including but not limited to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, metronidazole, clindamycin, and anxiolytics.

In one aspect, the combinations referred to above may be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any convenient route.

When administration is sequential, either the compound of the invention or the second therapeutic agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

- The compounds of formula (I) and formula (IA) have a high affinity for the oxytocin receptors on the uterus of rats and humans and this may be determined using conventional procedures. 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.
- 5
- 10 The compounds of the invention exhibit an advantageous pharmacokinetic profile including good bioavailability and low intrinsic clearance. In one aspect, the compounds of the invention exhibit good potency and low intrinsic clearance. In another aspect, the compounds of the invention exhibit low intrinsic clearance.
- 15 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.
- 20 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 (male and female), particularly premature ejaculation, obesity, eating disorders, congestive heart failure, arterial hypertension, liver cirrhosis, nephritic or ocular hypertension, obsessive-compulsive disorder and neuropsychiatric disorders.
- 25 The compounds of the invention may also be useful for improving fertility rates in animals, e.g. farm animals.

The invention therefore provides for at least one chemical entity selected from compounds of formula (I) or formula (IA) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in therapy, particularly for use in human or veterinary therapy, and in particular for use as a medicine for antagonising the effects of oxytocin upon the oxytocin receptor.

30

The invention also provides for the use of at least one chemical entity selected from compounds of formula (I) or formula (IA) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof for the manufacture of a medicament for antagonising the effects of oxytocin on the oxytocin receptor.

35

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 at least one
5 chemical entity selected from compounds of formula (I) or formula (IA) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms.
10

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
15 adult human treatment will typically be in the range of 2 to 1000 mg per day, dependent upon the route of administration.

Thus for parenteral administration a daily dose will typically be in the range 2 to 50mg, in one aspect 5 to 25mg per day. For oral administration a daily dose will
20 typically be within the range 10 to 1000 mg, e.g. 50 to 500 mg per day.

The desired dose may 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.
25

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.

30 The invention thus further provides a pharmaceutical formulation comprising at least one chemical entity selected from compounds of formula (I) or formula (IA) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof 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
35 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, vaginal or rectal administration.

5 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 silica;
10 disintegrants, for example, potato starch or sodium starch glycolate, 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
15 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
20 or other glycerides.
25

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

30 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
35 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.

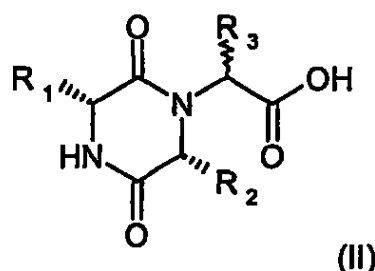
The compositions according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 1-50% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

5

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.

10 The compounds of the invention and pharmaceutically acceptable derivatives thereof may be prepared by the processes described hereinafter, said processes constituting a further aspect of the invention. In the following description, the groups are as defined above for compounds of the invention unless otherwise stated.

15 Thus, compounds of formula (I) or formula (IA) may be prepared by reaction of the carboxylic acid (II), wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (I) and formula (IA), and the chirality at R_3 is either *R* or *S*, or a mixture thereof,



or an activated derivative thereof with the amine HNR_4R_5 wherein R_4 and R_5 have the meaning defined in formula (I) and formula (IA) under standard conditions for
20 preparing amides from a carboxylic acid or an activated derivative thereof and an amine.

It will be appreciated that the mixture of diastereomers of compounds of formula (I) or
25 formula (IA) obtained from the above reaction may be separated using standard resolution techniques well known in the art, for example column chromatography.

Thus the amide of formula (I) or formula (IA) may be prepared by treating the
30 carboxylic acid of formula (II) 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), oxalyl chloride or 1,1'-carbonyldiimidazole 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, ie the activated derivative of the compound of formula (II), with the amine HNR_4R_5 .

- 5 Alternatively the amide of formula (I) or formula (IA) may be prepared by reacting a mixed anhydride derived from the carboxylic acid (II) with the amine HNR_4R_5 in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran. Conveniently the reaction is carried out at low temperatures, for example 25°C to -90°C , more conveniently at approximately -78°C .

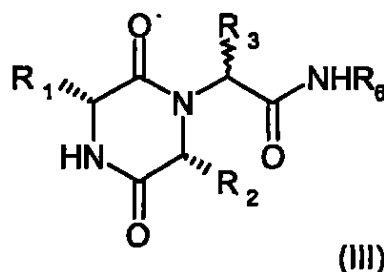
10

The mixed anhydride is conveniently prepared by reacting the carboxylic acid (II) with a suitable acid chloride e.g. pivaloyl 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, for example 25°C to -90°C , conveniently at

15

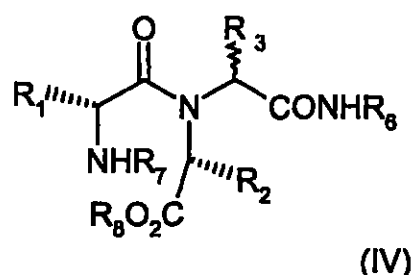
approximately -78°C .

Compounds of formula (I) or formula (IA) may also be prepared by reacting a compound of formula (III)



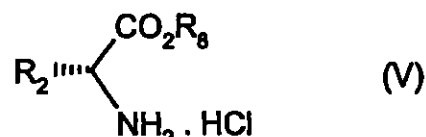
- 20 wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (I) and formula (IA) and R_6 is 2-hydroxyphenyl, with 1,1'-carbonyldiimidazole or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent such as dichloromethane and subsequent reaction of the products thus formed with the amine HNR_4R_5 .
- 25 Compounds of formula (II) may be prepared from a compound of formula (III) wherein R_6 is 2-hydroxyphenyl by reaction with 1,1'-carbonyldiimidazole or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent such as dichloromethane and subsequent reaction of the product thus formed with aqueous acetone.
- 30 Compounds of formula (III) wherein R_6 is 2-hydroxyphenyl may be prepared from the corresponding compounds of formula (III) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group by hydrogenolysis using hydrogen and a palladium catalyst.

Compounds of formula (III) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group may be prepared from a compound of formula (IV)



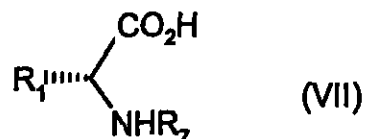
- 5 wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (I) and formula (IA), R_6 is 2-benzyloxyphenyl, R_7 is t-butyloxycarbonyl and R_8 is C_{1-6} alkyl by reaction with hydrogen chloride in a solvent such as dioxan, followed by treatment with a base such as triethylamine in methanol.

- 10 Compounds of formula (IV) may be prepared by reacting the amino ester hydrochloride (V),



wherein R_1 has the meanings defined in formula (I) and formula (IA) and R_8 is C_{1-6} alkyl, with an aldehyde R_3CHO (VI), wherein R_3 has the meaning defined in formula

- 15 (I) and formula (IA), in the presence of triethylamine and in a solvent such as trifluoroethanol and then reacting the resultant product with a compound of formula (VII)



- 20 wherein R_1 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA), and R_7 is t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl and the isocyanide CNR_6 (VIII) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group, in a solvent such as trifluoroethanol.

Compounds of formula (III) wherein R_6 is a 2-benzyloxyphenyl group may be prepared from a compound of formula (IV) wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings

- 25 defined in formula (I) and formula (IA), R_6 is 2-benzyloxyphenyl and R_7 is t-butyloxycarbonyl by the reaction with hydrogen chloride in dioxan followed with triethylamine in a solvent such as dichloromethane.

The compound of formula (IV) wherein R_7 is t-butyloxycarbonyl may be prepared by the route described above using a compound of formula (VII) wherein R_7 is t-butyloxycarbonyl.

5

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

10

Aminoester hydrochloride (V), wherein R_1 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA) and R_8 is C_{1-8} alkyl, may be prepared from the corresponding commercially available amino acids, D-alloisoleucine or D-isoleucine, by the method of Schmidt, U; Kroner, M; Griesser, H. *Synthesis* (1989), (11), 832-5.

15

Aldehyde R_3CHO (VI), wherein R_3 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA), may be prepared from the commercially available bromo compound R_3Br , wherein R_3 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA), by the method of V. Auwers; Lange; *Chem.Ber.*; 55; 1922; 1141, 1157. Alternatively, aldehyde R_3CHO (VI) may be prepared from the commercially available nitrile compound R_3CN , wherein R_3 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA), by the method of Halley, Frank; Sava, Xavier. *Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles. Synthetic Communications* (1997), 27(7), 1199-1207.

20

The aminoacid derivative (VII) wherein R_1 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA) and R_7 is t-butyloxycarbonyl is commercially available; the aminoacid derivative (VII) wherein R_1 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA) and R_7 is benzyloxycarbonyl may be prepared from the corresponding commercially available amino acid (*R*)- $R_1CH(NH_2)CO_2H$ (IX), wherein R_1 has the meaning defined in formula (I) and formula (IA), by treatment with N-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide and triethylamine in a solvent such as dioxane in water.

30

The isocyanide CNR_6 (VIII) may be prepared according to literature methods (Obrecht, Roland; Hermann, Rudolf; Ugi, Ivar, *Synthesis*, 1985, 4, 400-402).

35

Acid addition salts of the compound of formula (I) and formula (IA) may be prepared by conventional means, for example, by treating a solution of the compound in a suitable solvent such as dichloromethane or acetone, with a suitable solution of the appropriate inorganic or organic acid.

5

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

Experimental

10

Abbreviations

DIBAL – diisobutylaluminium chloride

Nomenclature

15

All intermediates and examples were named using ACD Name Pro 6.02 in ISISDraw.

General purification and analytical methods

20

Analytical HPLC was conducted on a Supelcosil LCABZ+PLUS column (3.3 cm x 4.6 mm ID), eluting with 0.1% HCO₂H and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A), and 0.05% HCO₂H and 5% water in acetonitrile (solvent B), using the either elution gradient 1, 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 or elution gradient 2, 0-0.7 minutes 0%B, 0.7-4.2 minutes 0%-100%B, 4.2-4.6 minutes 100%B, 4.6-4.8 minutes 0%B at a flow rate of 3 ml/minute. Retention times (Rt) are quoted in minutes. The mass spectra (MS) were recorded on a Waters ZQ 2000 mass spectrometer using electrospray positive [ES+ve to give MH⁺ and M(NH₄)⁺ molecular ions] or electrospray negative [ES-ve to give (M-H)⁻ molecular ion] modes. ¹H NMR spectra were recorded using a Bruker DPX 400MHz spectrometer using tetramethylsilane as the external standard.

25

30

Purification using silica cartridges refers to chromatography carried out using a Combiflash® CompanionTM with Redisep® cartridges supplied by Presearch. 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

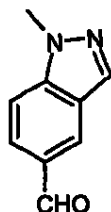
35

coated with silica gel 60 F₂₅₄.

Intermediate 1 (Method A)1-Methyl-1H-indazole-5-carbaldehyde

A 2.0M solution of n-butyl magnesium chloride in tetrahydrofuran (3.05ml) was added to toluene (20ml) under nitrogen and cooled to -10°C . To this was added a 1.6M solution of n-butyl lithium in hexanes (7.63ml) and after 1 hour the reaction mixture was cooled to -30°C . To this was added a solution of 5-bromo-1-methyl-1H-indazole¹ (2.35g) in tetrahydrofuran (10ml) and the reaction mixture was warmed to -10°C . After 1 hour dimethylformamide (5ml) was added and the reaction mixture was stirred at -10°C for 1 hour. The reaction was quenched using 2N hydrochloric acid (20ml) and the reaction allowed to warm to room temperature. After 30 minutes the reaction mixture was basified with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then extracted using ethyl acetate (2 x 80ml). The organic phase was washed with sodium bicarbonate solution (2 x 100ml) and then 10% lithium chloride in water (2 x 100ml) and then brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was applied to a silica Redisep ® cartridge (120g) and eluted with 10-30% ethyl acetate in cyclohexane. The required fractions were combined and evaporated *in vacuo* to give 1-methyl-1H-indazole-5-carbaldehyde (1.43g, 80%) as a white solid.

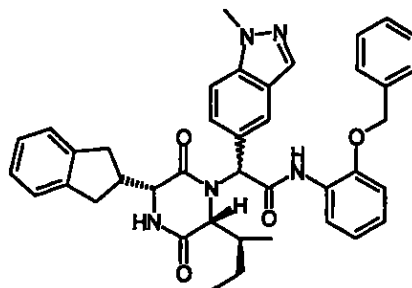
HPLC Rt = 2.2 minutes (gradient 1); m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ = 161 (gradient 1)

Intermediate 1 (Method B)1-Methyl-1H-indazole-5-carbaldehyde

To a solution of 1-methyl-1H-indazole-5-carbonitrile² (7g) in anhydrous toluene (300ml) under nitrogen at -70°C was added a 1.5M solution of DIBAL in toluene (59.4 ml) drop wise over approx 20 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to -60°C and stirred at that temperature for 4 hours, the cooling bath removed and then quenched by drop wise addition of acetic acid (30ml) (care evolution of gas). Water (240ml) was added and mixture vigorously stirred for 30 minutes and then extracted with ethyl acetate (200ml). The organic phase was washed with water (100ml) and then brine (100ml) dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to give 1-methyl-1H-indazole-5-carbaldehyde (6.8g, 95%)

as a pale yellow solid, consistent in all respects with that obtained from 5-bromo-1-methyl-1*H*-indazole obtained above.

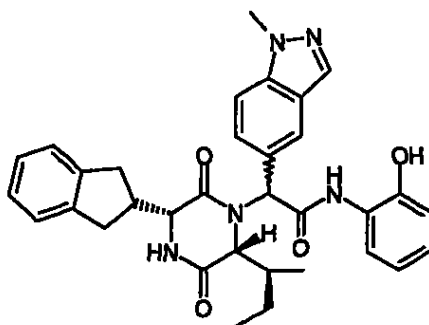
Intermediate 2



5 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-N-(2-((phenylmethyl)oxy)phenyl)acetamide
 1-Methyl-1*H*-indazole-5-carbaldehyde (Intermediate 1) (1.66g) and methyl D-alloisoleucinate hydrochloride (1.88g) were dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (30ml)
 10 and methanol (30ml). To this was added triethylamine (1.44ml) and the reaction mixture stirred at room temperature under N₂ for 3.5 hours. (2*R*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl-(((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)ethanoic acid (3.01g) and 2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl isocyanide (2.16g) were added to the reaction mixture and the solution was left to stand at room temperature for 3 days. The solvent was
 15 removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in 4N hydrogen chloride in dioxan (20ml) and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The solvent was removed *in vacuo* and co-evaporated with methanol x3. The residue was dissolved in methanol (70ml). To this was added triethylamine (6ml) while the flask stood on dry ice. The reaction mixture
 20 was left to stand for 20 hours at room temperature. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue concentrated from methanol (x1) and dichloromethane (x1). The residue was separated between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with aqueous sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over anhydrous magnesium sulphate. The solvent was
 25 removed *in vacuo* and the residue was applied to a silica cartridge (120g). This was eluted with 30-70% ethyl acetate in cyclohexane. The required fractions were combined and evaporated *in vacuo* to give 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-N-(2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl)acetamide (4.15g, 62%) as a yellow solid.

30 HPLC Rt = 3.62, 3.66 minutes (gradient 1) ; m/z [M+H]⁺ = 656.

Intermediate 3 (Method A)



2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)acetamide

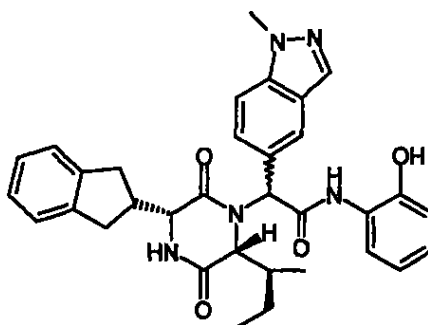
- 5 2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-((phenylmethyl)oxy)phenyl)acetamide (intermediate 2) (0.20g) was dissolved in ethanol (20ml) and hydrogenated over palladium on charcoal (wet 10%Pd, 50mg) for 20 hours. The catalyst was removed by filtration and washed with ethanol/dichloromethane (1:1 v/v). The combined
- 10 washings and filtrate were evaporated *in vacuo* 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-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)acetamide (0.19g, 100%) as a white solid.

Intermediate 3 (Method A)

- 15 2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)acetamide 2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-((phenylmethyl)oxy)phenyl)acetamide (3.5g) was dissolved in ethanol (200ml) and hydrogenated over palladium on
- 20 charcoal (wet 10%Pd, 350mg) for 5 hours. The catalyst was removed by filtration washed and the filtrate concentrated *in vacuo*. This residue was purified on a Redisep ® silica column (120g) eluted with 50-90% ethyl acetate in cyclohexane, to afford 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)acetamide (1.54g) as a
- 25 white solid.

HPLC Rt = 3.3 minutes (gradient 1); m/z $[M+H]^+ = 566$.

Intermediate 3 (Method B)



2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)acetamide

5

The methyl *N*-[(2*R*)-2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-2-([[(phenylmethyl)oxy]-carbonyl]amino)acetyl]-*N*-[1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-oxo-2-([2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl]amino)ethyl]-*D*-alloisoleucinate (intermediate 4) (22.6g, 27.5mmol) was dissolved in ethanol (750mL) and acetic acid (70mL) and the mixture was hydrogenated at room temperature at 1 atmosphere of H₂ over 10% palladium on carbon (Degussa type) (7.75g wetted with water 1:1 w:w) for 3.5h. The reaction mixture was filtered then evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane (400ml) and treated with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (400ml, care CO₂). The organic phase was separated by hydrophobic frit and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pair of diastereomers (15g).

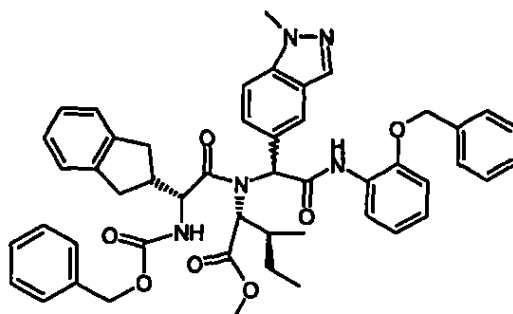
10

15

HPLC Rt = 3.27 minutes (gradient 2); *m/z* [M+H]⁺ = 566

Intermediate 4

20



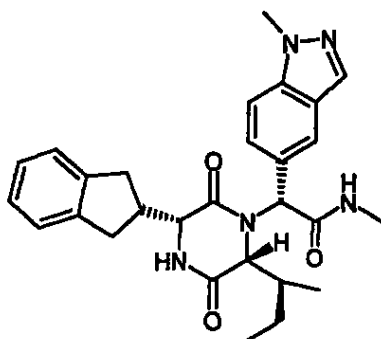
Methyl *N*-[(2*R*)-2-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-2-
 ({[(phenylmethyl)oxy]carbonyl}amino)acetyl]-*N*-[1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-oxo-2-
 ({2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}amino)ethyl]-*D*-alloisoleucinate

- 5 1-Methyl-1*H*-indazole-5-carbaldehyde (5.78g, 34mmol) and (*D*)-alloisoleucine methyl ester hydrochloride (6.17g, 34mmol) in 2,2,2-trifluoroethanol (100mL) were treated with triethylamine (4.74mL, 34mmol) and the mixture was stood under nitrogen at room temperature for 18h. (2*R*)-[(Benzyloxycarbonyl)amino](2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethanoic acid (11.05g, 34mmol) and 2-benzyloxyphenylisocyanide
 10 (7.52g, 36 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 3 days. The mixture was concentrated under reduced pressure then partitioned between ethyl acetate (750mL) and water (500mL). The aqueous phase was back-extracted with ethyl acetate (250mL) and the combined organic extracts were washed with sat. sodium chloride (250mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to give the crude product
 15 (29.6g). This was purified on a Redisep ® silica column (330g) eluted with 10-50% ethyl acetate in cyclohexane to afford 22.6g of the title compound as a pair of diastereomers.

HPLC Rt = 4.13 minutes (gradient 2); *m/z* [M+H]⁺ = 822.6

20

Example 1



(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-((1*S*)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide

- 25 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-((1*S*)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)acetamide (intermediate 3) (0.5g) and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.23g) were dissolved in dry dichloromethane (10ml) and left to stand at room temperature under N₂ for 3 hours. A 2.0M solution of methylamine in tetrahydrofuran (2.2ml) was added and the reaction
 30 mixture was left to stand for 3 hours. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*.

The residue was applied to a silica cartridge (35g) and eluted with a gradient of ethyl acetate to 10% methanol in ethyl acetate. The required fractions were evaporated *in vacuo* and the residue was purified further using a SCX SPE cartridge (5g), washed with methanol and the methanol was concentrated to afford (2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide as a white solid.

HPLC Rt = 2.9 minutes (gradient 1); m/z [M+H]⁺ = 488.

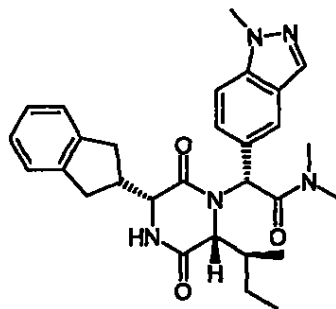
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.12 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.12 (q, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.22-3.05 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.76 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.93 (t, 3H).

Example 1

2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide

2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-(2-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)acetamide (15g) and 1,1'-carbonyldiimidazole (6.88g) were dissolved in dry dichloromethane (300mL) under nitrogen and stirred for four hours at room temperature. A 2.0M solution of methylamine in tetrahydrofuran (66.3mL) was added over 10 minutes, then the reaction mixture stirred for 30 minutes, the reaction mixture was then left to stand for 18 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200mL) and washed with 0.1M HCl (400mL). The organic extract was separated by hydrophobic frit and the aqueous extract was washed with further dichloromethane (200ml). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* and the residue was applied to a redisep ® silica cartridge (339g) and eluted with a gradient of ethyl acetate to 10% methanol in ethyl acetate. The required fractions were evaporated *in vacuo* and the residue was purified further using a SCX-2 SPE cartridge (50g) conditioning the cartridge with methanol and then loading and eluting the compound with methanol. On concentration of the relevant fractions this gave (2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide (4.1g, 32%) as a white solid.

HPLC Rt = 2.9 minutes (gradient 1); m/z [M+H]⁺ = 488.

Example 2

(2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-6-((1S)-1-methylpropyl)-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-N,N-dimethyl-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)ethanamide

5 The title compound was similarly prepared from intermediate 3 and dimethylamine.

HPLC Rt = 3.0 minutes; m/z [M+H]⁺ = 502

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.16-4.10 (m, 5H), 3.19-3.11 (m, 3H), 2.99-2.85 (m, 1H),
10 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.78 (m, 1H), 0.60 (t, 3H), 0.39 (d, 3H).

Ref:

1. V. Auwers; Lange; Chem.Ber.; 55; 1922; 1141, 1157.
15 2: Halley, Frank; Sava, Xavier. Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles. Synthetic Communications (1997), 27(7), 1199-1207.

Biological Activity

20 Examples 1 and 2 of the present invention were tested in all of the assays described below. Results for each of the compounds are shown in Table 1 below. The table also includes two compounds X and Y for comparison.

Assay 1

25 **Determination of antagonist affinity at human Oxytocin-1 receptors using FLIPR**

Cell Culture

Adherent Chinese Hamster Ovary (CHO) cells, stably expressing the recombinant
30 human Oxytocin-1 (hOT) receptor, were maintained in culture in DMEM:F12 medium (Sigma, cat no D6421), supplemented with 10% heat inactivated foetal calf serum

(Gibco/Invitrogen, cat. no.01000-147), 2mM L-glutamine(Gibco/Invitrogen, cat. no. 25030-024) and 0.2mg/ml G418 (Gibco/Invitrogen, cat no. 10131-027). Cells were grown as monolayers under 95%:5% air:CO₂ at 37°C and passaged every 3-4 days using TrypLE™ Express (Gibco/Invitrogen, cat no. 12604-013).

5

Measurement of [Ca²⁺]_i using the FLIPR™

CHO-hOT cells were seeded into black walled clear-base 384-well plates (Nunc) at a density of 10,000 cells per well in culture medium as described above and maintained overnight (95%:5% air:CO₂ at 37°C). After removal of culture medium, cells were incubated for 1h at 37°C in Tyrode's medium (NaCl, 145mM; KCl, 2.5mM; HEPES, 10mM; Glucose, 10mM; MgCl₂, 1.2mM; CaCl₂, 1.5mM) containing probenacid (0.7mg/ml), the cytoplasmic calcium indicator, Fluo-4 (4uM; Teflabs, USA) and the quenching agent Brilliant Black (250uM; Molecular Devices, UK). Cells were then incubated for an additional 30min at 37°C with either buffer alone or buffer containing OT antagonist, before being placed into a FLIPR™ (Molecular Devices, UK) to monitor cell fluorescence (λ_{ex} = 488nm, λ_{em} = 540nm) before and after the addition of a submaximal concentration of oxytocin (EC80).

Data Analysis

Functional responses using FLIPR were analysed using Activity Base Version 5.0.10.

Assay 2

Oxytocin Binding Assay

Preparations

Membranes were prepared from CHO cells expressing human recombinant oxytocin receptors. The membrane preparation was frozen in aliquots at -70°C until used.

The membrane preparation was frozen in aliquots at -70°C until used

Binding Assay Protocol

Membranes (~50 ug) were incubated in 200 ul of assay buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, and 0.1% bovine serum albumin, pH 7.5) containing ~ 2.4 nM of [3H]-oxytocin in the absence (total binding) or presence (non-specific binding) of 1 uM unlabeled oxytocin and increasing concentrations of the compounds in Examples 1 and 2 or comparator compounds. Incubations were performed at room temperature for 60

minutes The reactions were stopped with 3 ml of ice cold buffer and filtered through Whatman GF/C filter paper presoaked in 0.3% polyethylenimine. The filters were washed 4 times with 3 ml buffer using a Brandel cell harvester. The filters were counted in 3 ml Ready Safe scintillation fluid (Beckman).

5

Specific binding represented approximately 90% of total binding.

Data Analysis

IC₅₀ values were determined from competition binding experiments using non-linear regression analysis (GraphPad) and converted to K_i using the method of Cheng and Prusoff, 1974. Data are reported as mean values.

10

Assay 3

Determination of In vitro Intrinsic Clearance in Microsomes

15

NADP regeneration buffer for use in incubations was prepared fresh on the assay day. It contained 7.8mg glucose-6-phosphate (mono-sodium salt), 1.7mg NADP and 6 Units glucose-6-phosphate dehydrogenase per 1mL of 2% sodium bicarbonate. Microsomes (human, female; cynomolgus monkey, female; dog, female; rat, female)

20

were prepared in pH7.4 phosphate buffer and contained 0.625mg protein/mL. Unless stated, all subsequent steps were performed by a Tecan Genesis 150/8 RSP. A 1.25mM stock solution of the compounds was prepared in Acetonitrile/water (1:1). 25ul of the 1.25mM stock solution was added to 600ul of Acetonitrile/water (1:1) to give a 50uM solution. For each species, the 50uM solutions (10uL) were added to microsomes (790uL) in a microplate (Porvair, 96 deepwell, square).

25

400uL of the microsomal solution containing the compound was transferred to a microplate (Porvair, 96 deepwell, round) and was pre-warmed at 37°C for five minutes prior to initiation of incubations. All incubations were initiated by addition of 100uL of NADP regeneration system to the pre-warmed microsomes. The mixtures were incubated at 37°C in a Techne heating block. Following 0, 3, 6, 12 and 30 minutes incubation, 20uL aliquots were taken and added to 100uL of acetonitrile containing internal standard.

30

For determination of the rate of metabolism, incubations were performed at a compound concentration of 0.5uM and a protein concentration of 0.5mg/mL. The concentration of solvent in the incubation was 0.5%.

35

Test compound concentrations were determined by LC/MS/MS; results were reported as analyte:internal standard peak area ratios.

The rate of disappearance was calculated by fitting a single exponential decay to the concentration-time curve using Excel and intrinsic clearance was calculated using the following formula:

$$Cl_i = \frac{[rate\ (1/min) * 52.5\ mg\ protein / g\ liver]}{0.5\ mg\ protein / mL},$$

Results

Examples 1 and 2 of the present invention and also two comparator compounds (Comparator compound X = (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-isobutyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-2-(1H-indazol-5-yl)-N,N-dimethylethanamide (Example 172 in WO 03/053443) and Comparator compound Y = (2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-isobutyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N,N-dimethylethanamide (Example 8 in WO 03/053443) were tested in the above assays, except comparator compound X was not tested in assays 1 and 2.

However, Comparator compound Y was tested in assays 1 and 2 and showed a similar potency to that exhibited by compounds 1 and 2 of the present invention, in fact each of these compounds exhibited *fpK_i*'s of between 8.5 and 8.7 (Assay 1) and *pK_i*'s of between 9.9 and 10.4 (Assay 2).

However, the compounds of the present invention exhibited a surprising improvement in *in vitro* intrinsic clearance in microsomes (Assay 3) when compared with both of the comparator compounds X and Y.

Table 1

	Assay 3 - Microsomal Cl (ml/min/g)			
	Rat	Dog	Cyno	Human
Comparator compound X	++	+++	+++++	+++++
Comparator compound Y	+	+	++++	+++
Example 1	+	+	++	+
Example 2	+	+	++	+

Key to Table 1

+ corresponds to 1-8 ml/min/mg

++ corresponds to 9-15 ml/min/mg

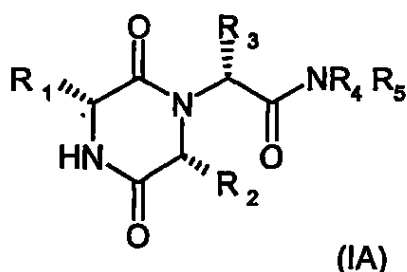
+++ corresponds to 16-20 ml/min/mg

5 ++++ corresponds to 21-30 ml/min/mg .

+++++ corresponds to > 31 ml/min/mg

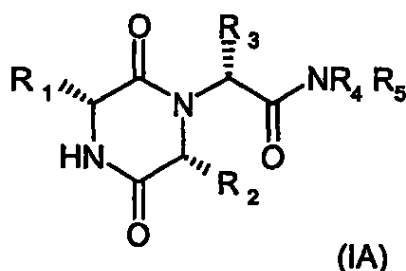
Claims

1. At least one chemical entity selected from a compound of formula (IA)



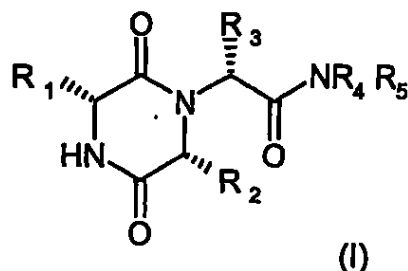
- 5 wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 1-methyl-indazol-5-yl, R_4 represents methyl and R_5 represents hydrogen or methyl, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

2. At least one chemical entity selected from salts and solvates of compounds of
10 formula (IA)



wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 1-methyl-indazol-5-yl, R_4 represents methyl and R_5 represents hydrogen or methyl.

- 15 3. At least one chemical entity selected from a compound of formula (I)



wherein R_1 is 2-indanyl, R_2 is 1-methylpropyl, R_3 is 1-methyl-indazol-5-yl, R_4 represents methyl and R_5 represents hydrogen and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

20

4. At least one chemical entity according to claim 1 or claim 3 wherein R_2 is (1S)-1-methylpropyl.

5. At least one chemical entity according to any one of claims 1, 3 and 4 selected from:

(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

6. At least one chemical entity according to claim 1 or claim 4 selected from:

(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N*-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide, and
(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-6-[(1*S*)-1-methylpropyl]-2,5-dioxo-1-piperazinyl)-*N,N*-dimethyl-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)ethanamide,
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity according to any one of claims 1 and 3-6 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

8. At least one chemical entity according to any one of claims 1 and 3-6 for use in therapy.

9. Use of at least one chemical entity according to any one of claims 1 and 3-6 for the manufacture of a medicament for antagonising the effects of oxytocin on the oxytocin receptor.

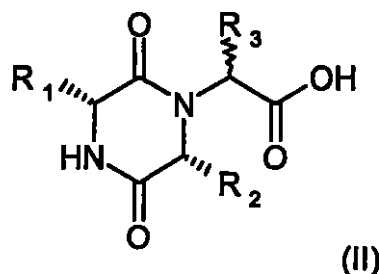
10. Use of at least one chemical entity according to any one of claims 1 and 3-6 for the manufacture of a medicament for the treatment of one or more diseases or conditions selected from pre-term labour, dysmenorrhea, endometriosis and benign prostatic hyperplasia.

11. 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 at least one chemical entity according to any one of claims 1 and 3-6.

12. A method according to claim 11 wherein the disease or condition is selected from pre-term labour, dysmenorrhea, endometriosis and benign prostatic hyperplasia.

5 13. A process for the preparation of compounds of formula (I) or of formula (IA) as claimed in claim 1 or claim 3 respectively which comprises:

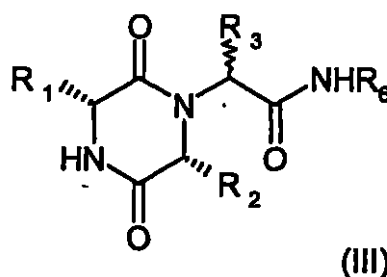
(a) reacting a compound of formula (II)



10 wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in claim 1 or claim 3 and the chirality at R_3 is either *R* or *S* or a mixture thereof, or an activated derivative thereof, with the amine HNR_4R_5 wherein R_4 and R_5 have the meanings defined in claim 1 or claim 3 under standard conditions for preparing amides from a carboxylic acid or an activated derivative thereof and an amine, or

15

(b) reacting a compound of formula (III)



wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in claim 1 or claim 3, and R_6 is 2-hydroxyphenyl, with 1,1'-carbonyldiimidazole or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole in a
 20 suitable solvent and subsequent reaction of the product thus formed with amine HNR_4R_5 wherein R_4 and R_5 have the meanings defined claim 1 or claim 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006761

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/06 A61K31/496 A61P15/06

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 A61K A61P

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, 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
A	WO 03/053443 A (GLAXO GROUP LIMITED; BORTHWICK, ALAN, DAVID; HATLEY, RICHARD, JONATHAN) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application claims examples 8,54,55,172	1-13

☐ 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

5 September 2005

Date of mailing of the international search report

13/09/2005

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

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/006761**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. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11 and 12 are 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)

The 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/EP2005/006761

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053443	A	03-07-2003	
		AU 2002364304 A1	09-07-2003
		BR 0215277 A	14-12-2004
		CA 2471355 A1	03-07-2003
		CN 1606443 A	13-04-2005
		WO 03053443 A1	03-07-2003
		EP 1458393 A1	22-09-2004
		HU 0500136 A2	30-05-2005
		JP 2005517663 T	16-06-2005
		US 2005148572 A1	07-07-2005

NUEVOS COMPUESTOS

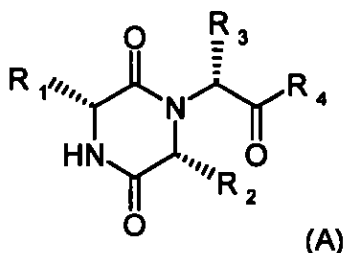
Esta invención se refiere a nuevos derivados de dicetopiperazina que tienen una potente y selectiva acción antagonista en el receptor de oxitocina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina

La hormona oxitocina es un potente contractor del útero y se usa para la inducción o aceleración del parto. También, la densidad de receptores de oxitocina uterinos aumenta significativamente en >100 veces durante el embarazo y alcanza su valor más alto en el parto (prematureo y no prematureo)

Los nacimientos/partos prematureos (entre 24 y 37 semanas) causan aproximadamente el 60% de la mortalidad/morbilidad infantil, y por tanto sería útil un compuesto que inhiba las acciones uterinas de la oxitocina, p ej antagonistas de oxitocina, para prevenir o controlar el parto prematureo

La solicitud de patente internacional WO 99/47549 describe derivados de dicetopiperazina que incluyen derivados 3-bencil-2,5-dicetopiperazina como inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfato (FBPase)

La solicitud de patente internacional WO 03/053443 describe una clase de derivados de dicetopiperazina que presentan un nivel de actividad particularmente útil como antagonistas selectivos en el receptor de oxitocina. Una clase preferida de compuestos descritos en ella se representa por la fórmula (A).

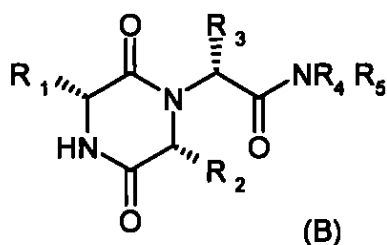


Tales compuestos incluyen aquellos en los que entre otros R₁ es 2-indanilo, R₂ es alquilo C₃₋₄, R₃ es un anillo bicíclico condensado 6,5 opcionalmente sustituido p ej. 1H-indazol-5-ilo unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono en el anillo, R₄ representa el grupo NR₅R₆ en el que R₅ y R₆ representan cada uno alquilo, p ej metilo o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos for-

2/

man un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, cuyo heterociclo puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno

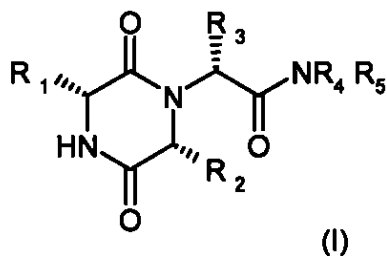
La solicitud de patente internacional WO 2005/000840 describe derivados de
5 dicetopiperazina de fórmula (B)



en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 2-metilo-1,3-oxazol-4-ilo y R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan morfolino

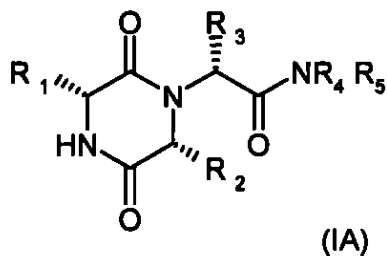
10 Se ha encontrado un nuevo grupo de antagonistas de receptores de oxitocina selectivos que presentan un perfil farmacocinético particularmente ventajoso

Así, la presente invención proporciona al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I)



15 en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno y sus derivados farmacéuticamente aceptables

20 Alternativamente, la presente invención proporciona al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (IA)



/

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 Se entenderá que los compuestos de fórmula (I) y fórmula (IA) tienen la este-
reoquímica absoluta representada en los átomos de carbono asimétricos que sopor-
tan grupo R₁, R₂ y R₃, es decir, la estereoquímica en estas posiciones siempre es
(R) Sin embargo, también se debe entender que aunque tales compuestos se en-
cuentran sustancialmente libres del epímero (S) en cada R₁, R₂ y R₃, cada epímero
10 puede estar presente en pequeñas cantidades, por ejemplo puede estar presente
1% o menos del epímero (S)

También se entenderá que el grupo R₂ contiene un átomo de carbono asimé-
trico y que la invención incluye ambos epímeros (R) y (S) del mismo

15 En una realización de la invención, R₂ es (1S)-1-metilpropilo En otra realiza-
ción de la invención, R₂ es (1R)-1-metilpropilo

En una realización de la invención, R₅ representa hidrógeno En otra realiza-
20 ción de la invención, R₅ representa metilo.

En una realización de la invención es el compuesto cuya preparación se des-
cribe específicamente en el ejemplo 1. En otra realización de la invención es el
compuesto cuya preparación se describe específicamente en los ejemplos 1 y 2.

25 En un aspecto, las entidades químicas útiles en la presente invención pueden
ser al menos una entidad química seleccionada entre
(2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-
piperazinil)-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida, y
30 (2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-
piperazinil)-N,N-dimetil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida,
y sus derivados farmacéuticamente aceptables

Según se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente
35 aceptable" significa un compuestos que es adecuado para uso farmacéutico Las
sales y solvatos de compuestos de la invención que son adecuados para usar en
medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuti-

amente aceptable Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no aceptables farmacéuticamente se encuentran dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables

Según se usa en la presente memoria la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, solvato o profármaco, p ej éster, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que tras la administración al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención o un metabolito activo o residuo del mismo Tales derivados son reconocibles por los expertos en la técnica, sin una excesiva experimentación Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1 Principles and Practice, que se incorpora a esta por referencia con el fin de enseñar tales derivados En un aspecto, derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos, ésteres, ésteres fosfato y carbamatos En otro aspecto, derivados farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos y ésteres En un aspecto, derivados farmacéuticamente aceptables son sales fisiológicamente aceptables En un aspecto adicional, derivados farmacéuticamente aceptables son solvatos y ésteres En otro aspecto, derivados farmacéuticamente aceptables son solvatos.

Sales fisiológicamente aceptables de compuestos de la presente invención adecuadas incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos fisiológicamente aceptables Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos, p.ej, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico

La presente invención también se refiere a solvatos de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA), por ejemplo hidratos, o solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, por ejemplo etanol, iso-propanol, acetona, éteres, ésteres, p ej acetato de etilo

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional,



una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente terapéutico adicional

5 Cuando se usa un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se utiliza a solas. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la afección del paciente y finalmente se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con tocolíticos o medicinas profilácticas. Estos incluyen, pero no se limitan a agonistas beta tales como terbutalina o ritodrina, bloqueantes de los canales de calcio, p ej
10 nifedepina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, sales de magnesio, tales como sulfato de magnesio, otros antagonistas de oxitocina tales como atosiban, y formulaciones y agonistas de progesterona. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con esteroides antenatales incluyen betametasona y dexametasona, vitaminas prenatales especialmente suplementos folato, antibióticos, incluyendo pero sin limitarse a ampicilina,
15 amoxicilina/clavulanato, metronidazol, clindamicina y ansiolíticos
20

En un aspecto, las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar para usar en forma de una formulación farmacéutica y así, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier ruta conveniente.
25

30 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero o el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea la combinación se puede administrar ya sea en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas

35 Cuando se combinan en la misma formulación, se entenderá que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componen-



tes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se puede proporcionar en cualquier formulación conveniente, adecuadamente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

5 Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (IA) tienen una alta afinidad por los receptores de oxitocina en el útero de ratas y humanos, y esta se puede determinar usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, la afinidad por los receptores de oxitocina en el útero de rata se puede determinar por el procedimiento de Pettibone et al, Drug Development Research 30: 129-142 (1993). Los compuestos de la
10 invención también presentan una alta afinidad en el receptor de oxitocina recombinante humano en células CHO y esto se puede demostrar convenientemente usando el procedimiento descrito por Wyatt et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001 (11) p1301-1305.

15 Los compuestos de la invención presentan un perfil farmacocinético ventajoso que incluye tanto buena biodisponibilidad como bajo aclaramiento intrínseco. En un aspecto, los compuestos de la invención presentan buena potencia y bajo aclaramiento intrínseco. En otro aspecto, los compuestos de la invención presentan bajo
20 aclaramiento intrínseco.

Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades y/o afecciones mediadas por la acción de la oxitocina. Ejemplos de tales enfermedades y/o afecciones incluyen parto prematuro, dismenorrea, endometriosis e hiperplasia prostática benigna.

25 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 (masculina y femenina), particularmente la eyaculación prematura, obesidad, trastornos alimenticios, 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, p. ej. en animales de granja.

35 Por lo tanto, la invención proporciona al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) y sus derivados farmacéuticamente aceptables para usar en terapia, particularmente para usar en terapia



humana o veterinaria y en particular para usar como una medicina para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de oxitocina

5 La invención también proporciona el uso de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) y sus derivados farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para antagonizar los efectos de oxitocina en el receptor de oxitocina

10 Según un aspecto adicional, la invención también proporciona un método para antagonizar los efectos de la oxitocina sobre el receptor de oxitocina, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad antagonista de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) y sus derivados farmacéuticamente aceptables

15 Los expertos en la técnica entenderán que en la presente memoria la referencia a tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos

20 Se entenderá además que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando, la ruta de administración y la edad y la afección del paciente y finalmente se dejará a discreción del médico encargado del tratamiento Sin embargo, en general las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 2 a 1000 mg por día, dependiendo de la ruta de administración

30 Así, para la administración parenteral una dosis diaria estará típicamente en el intervalo 2 a 50 mg, en un aspecto 5 a 25 mg por día Para la administración oral una dosis diaria estará típicamente dentro del intervalo 10 a 1000 mg, p.ej. 50 a 500 mg por día

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

8

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

5 Así, la invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) y sus derivados farmacéuticamente aceptables junto con uno o más de sus vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en
10 el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente que los recibe

 Las composiciones de la invención incluyen aquéllas en una forma especialmente formulada para la administración oral, bucal, parenteral, por inhalación o insu-
15 flación, por implante, vaginal o rectal.

 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, 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, disregantes, por ejemplo almidón de patata o almidón-glicolato de sodio, o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la
20 técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/ azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico;
25 co; agentes solubilizantes tales como tensioactivos, por ejemplo, polisorbatos u otros agentes tales como ciclodextrinas, y conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido ascórbico. Las composiciones también se pueden formu-
30

lar como supositorios, p ej. que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos

5 Para administración bucal, la composición puede tener la forma de comprimidos o pastillas para chupar, formulados de manera convencional

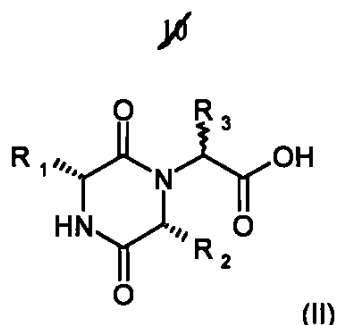
10 La composición según la invención se puede formular para administración parenteral por inyección o infusión continua Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitarias en ampollas, o en recipientes de múltiples dosis con un agente conservante añadido Las composiciones 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 reconstituirlo con un vehículo adecuado, p ej agua estéril apirogénica, antes de su uso

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

25 Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por los procedimientos descritos aquí en lo sucesivo, constituyendo dichos procedimientos un aspecto adicional de la invención En la siguiente descripción, los grupos son como se ha definido anteriormente para los compuestos de la invención a no ser que se indique de otra manera

30 Así, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) se pueden preparar por reacción del ácido carboxílico (II), en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y fórmula (IA), y la quiralidad en R_3 es R o S , o una mezcla de ambos,



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 (I) y en fórmula (IA), en condiciones estándar para preparar amidas a partir de un ácido carboxílico o un derivado activado del mismo y una amina

Se entenderá que la mezcla de diastereómeros de compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) obtenidos de la reacción anterior se puede separar usando técnicas estándar de resolución bien conocidas en la técnica, por ejemplo cromatografía en columna

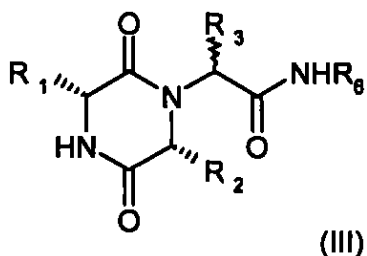
Así, la amida de fórmula (I) o fórmula (IA) se puede preparar tratando el ácido carboxílico de fórmula (II) con un agente activante tal como BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), cloruro de oxalilo o 1,1'-carbonildimidazol en un disolvente aprótico tal como diclorometano, opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, y reacción subsiguiente del producto así formado, es decir el derivado activado del compuesto de fórmula (II), con la amina HNR_4R_5

Alternativamente, la amida de fórmula (I) o fórmula (IA) se puede preparar haciendo reaccionar un anhídrido mixto derivado del ácido carboxílico (II) con la amina HNR_4R_5 en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas bajas, por ejemplo 25°C a -90°C , convenientemente a aproximadamente -78°C

El anhídrido mixto se prepara convenientemente haciendo reaccionar el ácido carboxílico (II) 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 bajas temperaturas, por ejemplo 25°C a -90°C , convenientemente a aproximadamente -78°C

11

Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (IA) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)

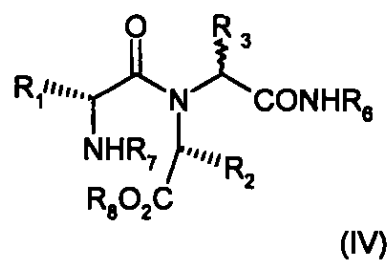


5 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y fórmula (IA) y R_6 es 2-hidroxifenilo, con 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano y reacción subsiguiente de los productos así formados con la amina HNR_4R_5 .

10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (III), en la que R_6 es 2-hidroxifenilo, por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano y reacción subsiguiente del producto así formado con acetona acuosa

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

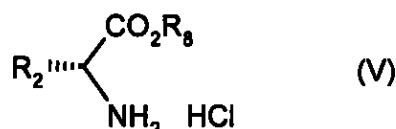
20 Los compuestos de fórmula (III) en la que R_6 es un grupo 2-benciloxifenilo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV)



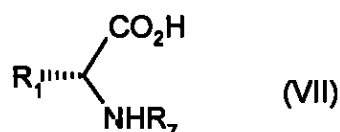
25 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y fórmula (IA), R_6 es 2-benciloxifenilo, R_7 es t-butiloxicarbonilo y R_8 es alquilo C_{1-6} , por reacción con cloruro de hidrógeno en un disolvente tal como dioxano, seguido de tratamiento con una base tal como trietilamina en metanol.

12

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar el hidrocloreto del aminoéster (V),



- 5 en la que R_1 tiene los significados definidos en la fórmula (I) y fórmula (IA) y R_8 es alquilo C_{1-8} , con un aldehído R_3CHO (VI), donde R_3 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), en presencia de trietilamina y en un disolvente tal como trifluoroetanol y haciendo reaccionar después el producto resultante con un compuesto de fórmula (VII)



- 10 en la que R_1 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), y R_7 es t-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo y la isocianida CNR_8 (VIII) en la que R_8 es un grupo 2-benciloxifenilo, en un disolvente tal como trifluoroetanol

- 15 Los compuestos de fórmula (III) en la que R_8 es un grupo 2-benciloxifenilo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y fórmula (IA), R_8 es 2-benciloxifenilo y R_7 es t-butiloxycarbonilo, por la reacción con cloruro de hidrógeno en dioxano seguido con trietilamina en un disolvente tal como diclorometano

- 20 El compuesto de fórmula (IV) en la que R_7 es t-butiloxycarbonilo se puede preparar por la ruta descrita anteriormente usando un compuesto de fórmula (VII) en la que R_7 es t-butiloxycarbonilo

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

- 30 El hidrocloreto del aminoéster (V), donde R_1 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA) y R_8 es alquilo C_{1-8} , se puede preparar a partir de los correspondientes aminoácidos disponibles comercialmente, D-alloisoleucina o D-

13

51

isoleucina, por el método de Schmidt, U; Kroner, M, Griesser, H *Synthesis* (1989), (11), 832-5

5 El aldehído R_3CHO (VI), donde R_3 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), se puede preparar a partir del compuesto de bromo disponible comercialmente R_3Br , en el que R_3 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), por el método de V Auwers, Lange, *Chem Ber*, 55, 1922, 1141, 1157. Alternativamente, el aldehído R_3CHO (VI) se puede prepara a partir del compuesto de nitrilo disponible comercialmente R_3CN , en el que R_3 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), por el método de Halley, Frank; Sava, Xavier. *Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles Synthetic Communications* (1997), 27(7), 1199-1207

15 El derivado de aminoácido (VII) en el que R_1 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA) y R_7 es t-butiloxycarbonilo se encuentra disponible comercialmente, el derivado de aminoácido (VII) en el que R_1 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA) y R_7 es benciloxycarbonilo se puede preparar a partir del correspondiente aminoácido disponible comercialmente (*R*)- $R_1CH(NH_2)CO_2H$ (IX), donde R_1 tiene el significado definido en la fórmula (I) y fórmula (IA), por tratamiento con N-(benciloxycarbonilo)succinimida y trietilamina en un disolvente tal como dioxano en agua.

25 La isocianida CNR_6 (VIII) se puede preparar según los métodos de la bibliografía (Obrecht, Roland, Herrmann, Rudolf, Ugi, Ivar, *Synthesis*, 1985, 4, 400-402)

Las sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) y fórmula (IA) se pueden preparar mediante medios convencionales, por ejemplo, tratando una disolución del compuesto en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetona, con una disolución adecuada del ácido orgánico o inorgánico apropiado

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

Experimental

35

Abreviaturas

DIBAL – cloruro de diisobutilaluminio

Nomenclatura

Todos los intermedios y ejemplos se nombraron usando ACD Name Pro 6 02 en ISISDraw

5 Métodos generales de purificación y analíticos

Se llevó a cabo HPLC analítica en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato de amonio 0,01M en agua (disolvente A) y HCO₂H al 0,05% y agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B) usando el gradiente de elución 1, 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 o un gradiente de elución 2, 0-0,7 minutos 0% de B, 0,7-4,2 minutos 0%-100% de B, 4,2-4,6 minutos 100%, 4,6-4,8 minutos 0% de B a un caudal de 3 ml/minuto. Los tiempos de retención (Rt) se dan en minutos. Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 usando los modos de electropulverización positiva [(ES+ve para dar los iones moleculares MH⁺ y M(NH₄)⁺] o electropulverización negativa [(ES-ve para dar el ión molecular (M-H)⁻]. Los espectros de ¹H RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400MHz usando tetrametilsilano como el patrón externo.

La purificación usando cartuchos de sílice se refiere a cromatografía llevada a cabo usando un Combiflash® Companion™ con cartuchos Redisep® suministrado por Presearch. 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 en capa fina) se refiere al uso de placas de TLC vendidas por Merck revestidas con gel de sílice 60 F₂₅₄.

Intermedio 1 (Método A)

1-Metil-1H-indazol-5-carbaldehído

Se añadió una disolución 2,0M de cloruro de n-butil magnesio en tetrahydrofurano (3,05ml) a tolueno (20ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -10°C. A esta se añadió una disolución 1,6M de n-butil litio en hexano (7,63ml) y después de 1 hora se enfrió la mezcla de reacción a -30°C. A esto se añadió una disolución de 5-bromo-1-metil-1H-indazol¹ (2,35g) en tetrahydrofurano (10ml) y la mezcla de reacción se calentó a -10°C. Después de 1 hora se añadió dimetilformamida (5ml) y la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 hora. La reacción se templó usando ácido clorhídrico 2N (20ml) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se basificó la mezcla de reacción con disolución saturada

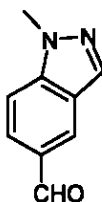
acuosa de bicarbonato de sodio, y después se extrajo usando acetato de etilo (2 x 80ml) La fase orgánica se lavó con disolución de bicarbonato de sodio (2 x 100ml) y después cloruro de litio al 10% en agua (2 x 100ml) y después salmuera La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío El residuo se aplicó a un cartucho de sílice Redisep ® (120g) y se eluyó con acetato de etilo al 10-30% en ciclohexano. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar 1-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (1,43g, 80%) como un sólido blanco

HPLC Rt = 2,2 minutos (gradiente 1), m/z [M+H]⁺ = 161 (gradiente 1)

10

Intermedio 1 (Método B)

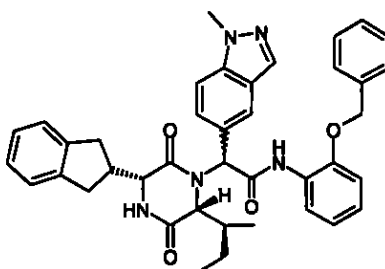
1-Metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



A una disolución de 1-metil-1*H*-indazol-5-carbonitrilo² (7g) en tolueno anhidro (300ml) en presencia de nitrógeno a -70°C, se añadió una disolución 1,5M de DIBAL en tolueno (59,4 ml) gota a gota durante aprox 20 minutos Se dejó calentar la mezcla reacción a - 60°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas, se retiró el baño de enfriamiento, y después se templó por adición gota a gota de ácido acético (30ml) (evolución controlada del gas). Se añadió agua (240ml) y se la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (200ml) La fase orgánica se lavó con agua (100ml) y después con salmuera (100ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 1-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (6,8g, 95%) como un sólido amarillo claro que concuerda en todo con el obtenido a partir de 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol obtenido anteriormente

25

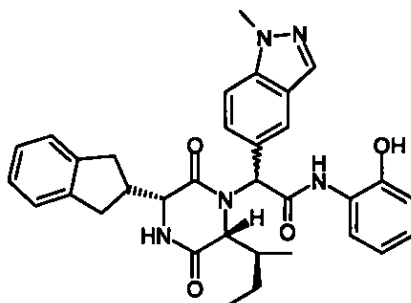
Intermedio 2



2-[(3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)acetamida

- Se disolvieron 1-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (intermedio 1) (1,66g) e hidrocloreto de D-aloisoleucinato de metilo (1,88g) en 2,2,2-trifluoroetanol (30ml) y metanol (30ml). A esto se añadió trietilamina (1,44ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en presencia de N₂ durante 3,5 horas. Se añadieron ácido (2*R*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)etanoico (3,01g) y 2-[(fenilmetil)oxi]fenil isocianida (2,16g) a la mezcla de reacción y se dejó reposar la disolución a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío.
- El residuo se disolvió en diclorometano y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (20ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y se co-evaporó con metanol x3. El residuo se disolvió en metanol (70ml). A esto se añadió trietilamina (6ml) mientras se mantenía en matraz en hielo seco. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se concentró a partir de metanol (x1) y diclorometano (x1). El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio acuosa. La fase orgánica se lavó con disolución de bicarbonato de sodio acuosa, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se aplicó a un cartucho de sílice (120g). Esto se eluyó con acetato de etilo al 30-70% en ciclohexano. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar 2-[(3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)acetamida (4,15g, 62%) como un sólido blanco.
- HPLC Rt = 3,62, 3,66 minutos (gradiente 1) ; m/z [M+H]⁺ = 656.

Intermedio 3 (Método A)



- 2-[(3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetamida

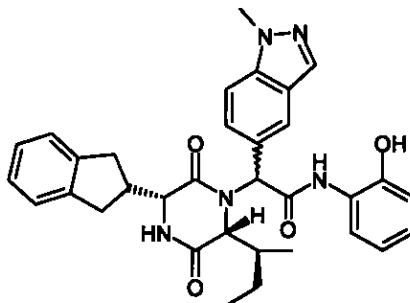
Se disolvió 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)acetamida (intermedio 2) (0,20g) en etanol (20ml) y se hidrogenó sobre paladio en carbón vegetal (húmedo 10%Pd, 50mg) durante 20 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con etanol/diclorometano (1.1 v/v). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron a vacío para dar 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetamida (0,19g, 100%) como un sólido blanco.

10 Intermedio 3 (Método A)

2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetamida

Se disolvió 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)acetamida (3,5g) en etanol (200ml) y se hidrogenó sobre paladio en carbon vegetal (húmedo 10%Pd, 350mg) durante 5 horas. El catalizador se separó por filtración, se lavó y el filtrado se concentró a vacío. Este residuo se purificó en una columna de sílice Re-disep ® (120g) se eluyó con acetato de etilo al 50-90% en ciclohexano, para dar 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetamida (1,54g) como un sólido blanco. HPLC Rt = 3,3 minutos (gradiente 1), m/z [M+H]⁺ = 566.

Intermedio 3 (Método B)



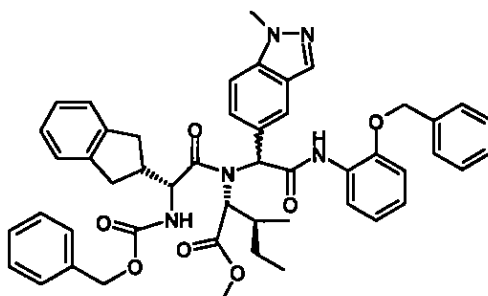
25 2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)acetamida

El *N*-[(2*R*)-2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-([(fenilmetil)oxi]-carbonil)amino)acetil]-*N*-[1-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-oxo-2-[(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)amino)etil]-D-aloisoleucinato de metilo (intermedio 4) (22,6g, 27,5mmol) se disolvió en etanol (750ml) y ácido acético (70ml) y la mezcla se hidro-

genó a temperatura ambiente a 1 atmósfera de H₂ sobre paladio al 10% en carbono (tipo Degussa) (7,75g humedecido con agua 1:1 w/w) durante 3,5h. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (400ml) y se trató con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (400ml, con precaución con el CO₂). La fase orgánica se separó mediante una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un par de diastereómeros (15g).

HPLC Rt = 3,27 minutos (gradiente 2), m/z [M+H]⁺ = 566

10 Intermedio 4

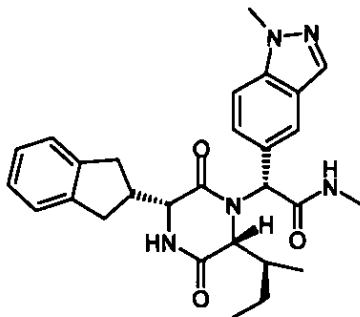


N-[*(2R)*-2-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-({[(fenilmetil)oxil]carbonil}amino)acetil]-*N*-[1-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-oxo-2-({2-[(fenilmetil)oxil]fenil}amino)etil]-*D*-aloisoleucinato de metilo

15 Se trataron 1-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (5,78g, 34mmol) e hidrocloreto de (*D*)-aloisoleucina metil éster (6,17g, 34mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (100ml) con trietilamina (4,74ml, 34mmol) y se dejó reposar la mezcla en presencia de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18h. Se añadieron ácido (*2R*)-[[(benciloxycarbonil)amino](2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)etanoico (11,05g, 34mmol) y 2-benciloxifenilisonitrilo (7,52g, 36 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en presencia de nitrógeno durante 3 días. Se concentró la mezcla a presión reducida, y después se repartió entre acetato de etilo (750ml) y agua (500ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (250ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado (250ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto bruto (29,6g). Este se purificó en una columna de sílice Redisep® (330g), se eluyó con acetato de etilo al 10-50% en ciclohexano para dar 22,6g del compuesto del título como un par de diastereómeros.

HPLC Rt = 4,13 minutos (gradiente 2), m/z [M+H]⁺ = 822,6

Ejemplo 1:



(2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida

5 Se disolvieron 2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acetamida (inter-medio 3) (0,5g) y 1,1'-carbonildimidazol (0,23g) en diclorometano seco (10ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente en presencia de N₂ durante 3 horas. Se añadió una disolución 2,0M de metilamina en tetrahidrofurano (2,2ml) y se dejó reposar la
10 mezcla de reacción durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice (35g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo a 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones requeridas se evaporaron a vacío y el residuo se purificó adicionalmente usando un cartucho SCX SPE (5g), se lavó con metanol y el metanol se concentró para dar (2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida como un sólido blanco.

HPLC Rt = 2,9 minutos (gradiente 1), m/z [M+H]⁺ = 488.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,12 (q, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,22-3,05 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (d, 3H), 2,76 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 1:

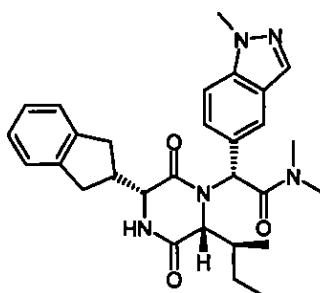
2R)-2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida

25 Se disolvieron 2-((3R,6R)-3-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-N-(2-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acetamida (15g) y 1,1'-carbonildimidazol (6,88g) en diclorometano seco (300ml) en presencia de nitrógeno y se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolu-
30 ción 2,0M de metilamina en tetrahidrofurano (66,3ml) durante 10 minutos, después la

mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se dejó reposar la mezcla de reacción durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200ml) y se lavó con HCl 0,1M (400ml). El extracto orgánico se separó mediante una frita hidrófoba y el extracto acuoso se lavó con más diclorometano (200ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío, y el residuo se aplicó a un cartucho de sílice rediseñ [®] (339g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo a metanol al 10% en acetato de etilo. Las fracciones requeridas se evaporaron a vacío y el residuo se purificó adicionalmente usando un cartucho SCX-2 SPE (50g) condicionando el cartucho con metanol, y cargando y eluyendo después el compuesto con metanol. Al concentrar las fracciones relevantes, dieron (2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N*-metil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)etanamida (4,1g, 32%) como un sólido blanco.

HPLC Rt = 2,9 minutos (gradiente 1), m/z [M+H]⁺ = 488

15 Ejemplo 2:



(2*R*)-2-((3*R*,6*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-6-[(1*S*)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil)-*N,N*-dimetil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)etanamida

El compuesto del título se preparó de manera similar a partir del intermedio 3 y dimetilamina

HPLC Rt = 3,0 minutos, m/z [M+H]⁺ = 502

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,16-4,10 (m, 5H), 3,19-3,11 (m, 3H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 0,60 (t, 3H), 0,39 (d, 3H).

Ref

- 1 V Auwers; Lange, Chem Ber , 55; 1922, 1141, 1157
- 2 Halley, Frank, Sava, Xavier. Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles Synthetic Communications (1997), 27(7), 1199-1207.

Actividad Biológica

Los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención se ensayaron en todos los ensayos descritos a continuación. Los resultados para cada uno de los compuestos se muestran en la Tabla 1 a continuación. La tabla también incluye dos compuestos X e Y con fines comparativos.

Ensayo 1

Determinación de la afinidad antagonista en receptores de oxitocina-1 humanos usando FLIPR

Cultivo Celular

Se mantuvieron células adherentes de ovario de hámster chino (CHO), que expresan establemente el receptor de oxitocina-1 humano (hOT) recombinante, en cultivo en un medio DMEM F12 (Sigma, cat no D6421), complementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (Gibco/Invitrogen, cat no 01000-147), L-glutamina 2mM (Gibco/Invitrogen, cat no 25030-024) y G418 0,2mg/ml (Gibco/Invitrogen, cat no 10131-027). Las células se hicieron crecer en forma de monocapas en 95% 5% aire CO₂ a 37°C y se pasaron cada 3-4 días usando TrypLE™ Express (Gibco/Invitrogen, cat no 12604-013).

Medida de [Ca²⁺]_i usando el FLIPR™

Se sembraron células CHO-hOT en placas (Nunc) de 384 pocillos de base transparente y paredes negras a una densidad de 10 000 células por pocillo en medio de cultivo como se ha descrito anteriormente y se mantuvieron durante la noche (95% 5% aire CO₂ a 37°C). Tras retirar el medio de cultivo, se incubaron las células durante 1h a 37°C en medio de Tyrode (NaCl, 145mM; KCl, 2,5mM, HEPES, 10mM, Glucosa, 10mM, MgCl₂, 1,2mM, CaCl₂, 1,5mM) que contiene probenacid (0,7mg/ml), el indicador de calcio citoplasmático, Fluo-4 (4uM, Teflabs, USA) y el agente de congelación rápida Brilliant Black (250uM, Molecular Devices, UK). Las células se incubaron durante 30min más a 37°C bien con tampón solamente o con tampón que contiene antagonista de OT, antes de colocarlos en un FLIPR™ (Molecular Devices, UK) para monitorizar la fluorescencia celular (λ_{ex} = 488nm, λ_{em} = 540nm) antes y después de la adición de una concentración submáxima de oxitocina (EC80).

Análisis de Datos

Las respuestas funcionales usando FLIPR se analizaron usando Activity Base Versión 5.0.10

Ensayo 2

5

Ensayo de Unión a Oxitocina

Preparaciones

Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresan receptores de oxitocina recombinantes humanos. La preparación de membrana se congeló en alícuotas a -70°C hasta que se usó

La preparación de membrana se congeló en alícuotas a -70°C hasta que se usó

15

Protocolo del ensayo de unión

Se incubaron membranas (~50 ug) en 200 ul de tampón de ensayo (Tns 50 mM, MgCl₂ 10 mM, y albúmina sérica bovina 0,1%, pH 7,5) que contiene ~ 2,4 nM de [3H]-oxitocina en ausencia (unión total) o presencia (unión no específica) de oxitocina no marcada 1 uM y concentraciones crecientes de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 o compuestos de comparación. Las incubaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 60 minutos. Las reacciones se pararon con 3 ml de tampón extremadamente frío y se filtró con papel de filtro Whatman GF/C empapado previamente en polietilenimina al 0,3%. Los filtros se lavaron 4 veces con 3 ml de tampón usando un recolector de células Brandel. Los filtros se contaron en 3 ml de fluido de escintilación Ready Safe (Beckman)

La unión específica representó aproximadamente 90% de la unión total

30 **Análisis de Datos**

Se determinaron los valores IC₅₀ a partir de experimentos de unión por competición usando análisis de regresión no lineal (GraphPad) y se convirtieron en Ki usando el método de Cheng y Prusoff, 1974. Los datos se recogen como valores medios

35

Ensayo 3

Determinación del Aclaramiento intrínseco In vitro en Microsomas

El tampón de regeneración de NADP para usar en incubaciones se preparó nuevo el día del ensayo. Contenía 7,8mg de glucosa-6-fosfato (sal monosódica), 1,7mg de NADP y 6 Unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por 1ml de bicarbonato de sodio al 2%. Los microsomas (humano, hembra, mono cynomolgus, hembra, perro, hembra; rata, hembra) se prepararon en tampón fosfato a pH 7,4 y contenían 0,625mg proteína/ml.

A no ser que se indique, todas las etapas se llevaron a cabo mediante un Tecan Genesis 150/8 RSP. Se preparó una disolución madre de los compuestos 1,25mM en acetonitrilo/agua (1:1).

Se añadieron 25µl de la disolución madre 1,25mM a 600µl de acetonitrilo/agua (1:1) para dar una disolución 50µM. Para cada especie, se añadieron las disoluciones 50µM (100µL) a microsomas (790µL) en una microplaca (Porvair, 96 pocillos profundos, cuadrada).

Se transfirieron 400µL de la disolución microsómica que contiene el compuesto a una microplaca (Porvair, 96 pocillos profundos, redonda) y se calentó previamente a 37°C durante cinco minutos antes de comenzar las incubaciones. Todas las incubaciones comenzaron por adición de 100µL de sistema de regeneración de NADP a los microsomas calentados previamente. Las mezclas se incubaron a 37°C en un bloque de calentamiento Techne. A los 0, 3, 6, 12 y 30 minutos de incubación, se tomaron alícuotas de 20µL y se añadieron a 100µL de acetonitrilo que contiene patrón interno.

Para la determinación de la velocidad del metabolismo, se llevaron a cabo incubaciones a una concentración de compuesto de 0,5µM y una concentración de proteína de 0,5mg/ml. La concentración de disolvente en la incubación fue 0,5%.

Las concentraciones de los compuestos de ensayo se determinaron mediante LC/MS/MS, los resultados se recogen como razones del área del pico de analito patrón interno.

La velocidad de desaparición se calculó ajustando la curva concentración-tiempo a una caída exponencial simple usando Excel, y el aclaramiento intrínseco se calculó usando la siguiente fórmula:

$$Cl_h = \frac{[velocidad (1/min) * 52.5 \text{ mg proteína / g hígado}]}{0.5 \text{ mg proteína / ml}},$$

Resultados

Se ensayaron los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención y también dos compuestos de comparación (compuesto de comparación X = (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-2-(1H-indazol-5-il)-N,N-dimetiletanamida (Ejemplo 172 en WO 03/053443) y compuesto de comparación Y = (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N,N-dimetiletanamida (Ejemplo 8 en WO 03/053443), en los ensayos anteriores, excepto que el compuesto de comparación X que no se ensayó en los ensayos 1 y 2

10

Sin embargo, el compuesto de comparación Y se ensayó en los ensayos 1 y 2 y mostró una potencia similar a la que presentan los compuestos 1 y 2 de la presente invención, de hecho cada uno de estos compuestos presentaba valores de fpKi de entre 8,5 y 8,7 (Ensayo 1) y valores de pKi de entre 9,9 y 10,4 (Ensayo 2)

15

Sin embargo, los compuestos de la presente invención presentaron una mejora sorprendente en el aclaramiento intrínseco *in vitro* en microsomas (ensayo 3) comparado con los de los compuestos de comparación X e Y

Tabla 1

	Ensayo 3 – Aclaramiento Microsómico (ml/min/g)			
	Rata	Perro	Cyno	Humano
Compuesto de comparación X	++	+++	+++++	+++++
Compuesto de comparación Y	+	+	++++	+++
Ejemplo 1	+	+	++	+
Ejemplo 2	+	+	++	+

20

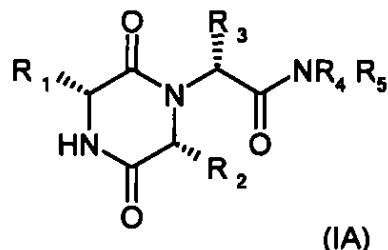
Claves de la Tabla 1

- + corresponde a 1-8 ml/min/mg
- ++ corresponde a 9-15 ml/min/mg
- +++ corresponde a 16-20 ml/min/mg
- ++++ corresponde a 21-30 ml/min/mg
- +++++ corresponde a > 31 ml/min/mg

25

Reivindicaciones

1 Al menos una entidad química seleccionada entre un compuesto de fórmula (IA)

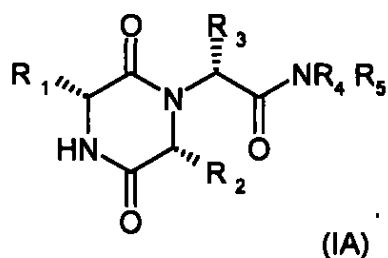


5

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo y sus derivados farmacéuticamente aceptables

10

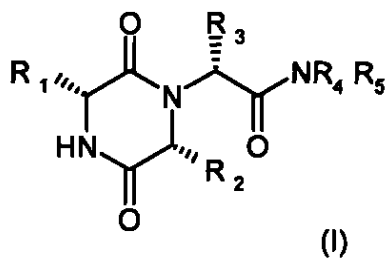
2 Al menos una entidad química seleccionada entre sales y solvatos de compuestos de fórmula (IA)



en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo

15

3. Al menos una entidad química seleccionada entre un compuesto de fórmula (I)



20 en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno y sus derivados farmacéuticamente aceptables

4 Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o reivindicación 3, en la que R₂ es (1S)-1-metilpropilo

5 Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, seleccionada entre

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida, y sus derivados farmacéuticamente aceptables

10 6 Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o reivindicación 4, seleccionada entre

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-N-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida, y

15 (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-N,N-dimetil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)etanamida, y sus derivados farmacéuticamente aceptables

20 7 Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables

8 Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, para usar en terapia.

25 9 Uso de al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, para la fabricación de un medicamento para antagonizar los efectos de la oxitocina en el receptor de oxitocina

30 10 Uso de al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre parto prematuro, dismenorrea, endometriosis e hiperplasia prostática benigna

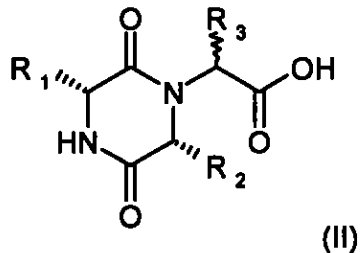
35 11 Un método para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por la acción de oxitocina, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6

12. Un método según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre parto prematuro, dismenorrea, endometriosis e hiperplasia prostática benigna

5

13 Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 respectivamente, que comprende.

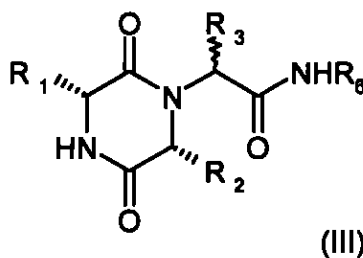
10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o reivindicación 3, y la quiralidad en R_3 es *R* o *S*, o una mezcla de ambos, o uno de sus derivados activados con la amina HNR_4R_5 donde R_4 y R_5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o reivindicación 3, en condiciones estándar para preparar amidas a partir de un ácido carboxílico o un derivado activado del mismo y una amina, o

15

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



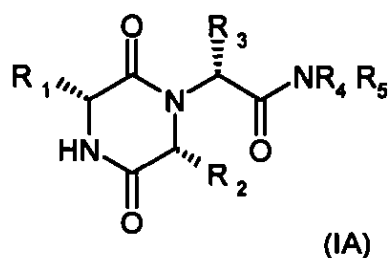
20

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o reivindicación 3, y R_6 es 2-hidroxifenilo, con 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado, y reacción subsiguiente del producto así formado con la amina HNR_4R_5 donde R_4 y R_5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o reivindicación 3

25

Resumen

Se describen compuestos de Fórmula (IA)



5

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, así como procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en medicina, particularmente su uso como

10 antagonistas de oxitocina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JYR/PB60901	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2005/006761	International filing date (day/month/year) 21/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/06/2004
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 AS OXYTOCIN 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 regard 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.

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/06 A61K31/496 A61P15/06

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 A61K A61P

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, 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
A	WO 03/053443 A (GLAXO GROUP LIMITED; BORTHWICK, ALAN, DAVID; HATLEY, RICHARD, JONATHAN) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application claims examples 8,54,55,172 -----	1-13



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

5 September 2005

Date of mailing of the international search report

13/09/2005

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

Kollmannsberger, M

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
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 11 and 12 are 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

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053443	A	03-07-2003	AU 2002364304 A1	09-07-2003
			BR 0215277 A	14-12-2004
			CA 2471355 A1	03-07-2003
			CN 1606443 A	13-04-2005
			WO 03053443 A1	03-07-2003
			EP 1458393 A1	22-09-2004
			HU 0500136 A2	30-05-2005
			JP 2005517663 T	16-06-2005
			US 2005148572 A1	07-07-2005

To

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/EP2005/006761

International filing date (day/month/year)
21.06 2005

Priority date (day/month/year)
23 06 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D403/06, A61K31/496, A61P15/06

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Kollmannsberger, M
Telephone No +49 89 2399-7364





Box No. I Basis of the opinion

- 1 With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments.

9b

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 11,12, 1-13(part)

because

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11,12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 1-13(part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-13(part)
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-13(part)
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-10,13
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

75

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

III-1 The claims partly relate to "pharmaceutically acceptable derivatives" of structurally defined compounds. Since this definition is unclear (Art. 6 PCT) and does not define precisely the scope of the claims, no meaningful comparison with the prior art can be made in this respect.

III-2 Claims 11 and 12 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V-1 State of the art

The following document is considered relevant:

D1: WO 03/053443 A (GLAXO GROUP LIMITED; BORTHWICK, ALAN, DAVID, HATLEY, RICHARD, JONATHAN) 3 July 2003 (2003-07-03)

... contains no reference to R3

V-2 Novelty (Art. 33(2) PCT):

The present claims form a novel selection from D1 on account of the 1-methylindazol-5-yl substituent for R3 which is not specifically described in D1.

V-3 Inventive step (Art. 33(3) PCT):

Since the claims form a novel selection from the oxytocin antagonists disclosed in D1 the problem to be solved is the provision of compounds unexpectedly exhibiting improved properties compared to the compounds of D2. The applicant has shown (see table on page 23 of the description) that the presently claimed compounds which are characterized by the 1-methylindazol-5-yl substituent for R3 and the 1-methylpropyl substituent for R2 exhibit certain advantages over structurally close compounds of D1. Since this could not be predicted from the disclosure of D1 the claims appear to fulfil Art. 33(3) PCT.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

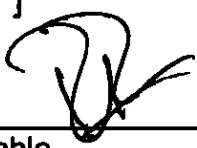
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

06/268

78

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

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 ONN
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: J. IAN RAISBECK
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 79.376.996 Btá
TP 135.799

4
**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER LISTA ADJUNTA
Dirección: VER LISTA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006761 Fecha Junio 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/000400 Fecha Enero 5, 2006

6 **Título (54)** DICETOPIPERAZINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 403/06, A61K 31/496, A61P 15/06.

8 **Prioridad**
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 23, 2004

(31) Número de Solicitud

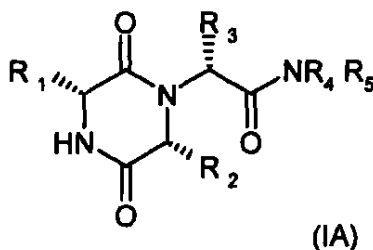
0414092.7

9 **Comprobante de pago No.** 06 -94.429

Fecha Diciembre 12, 2006

Reivindicaciones

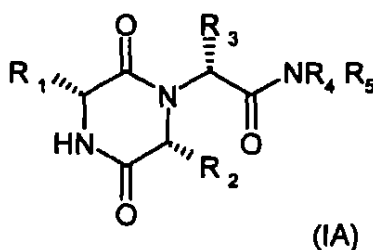
1 Al menos una entidad química seleccionada entre un compuesto de fórmula (IA)



(IA)

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo y sus derivados farmacéuticamente aceptables

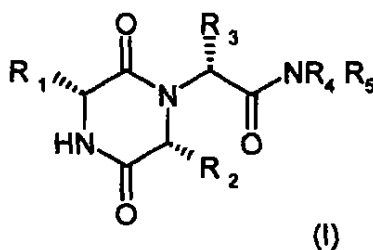
2 Al menos una entidad química seleccionada entre sales y solvatos de compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo

3 Al menos una entidad química seleccionada entre un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es 1-metil-indazol-5-ilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno y sus derivados farmacéuticamente aceptables

80 #

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	06 127748
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006761
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06000-863

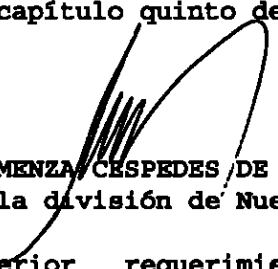
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 Unica 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 26 ENE. 2007
adpa10