



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046988- -00003-0000

Fecha: 2013-11-26 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 34

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE DE
INVENCION **DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-3H-
OXAZOLO{3,4-a}PIRAZIN-5,8-DIONA** EXPEDIENTE
No. 13-046988
CODIGO 01 - 01 - 538

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá, D.C., República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA**, con domicilio en São Paulo, Brasil, por medio del presente me permito solicitar que se efectúe el examen de patentabilidad de la invención de la referencia, teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Que el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que dentro del plazo de seis (6) meses contados desde la publicación de la solicitud, el solicitante debe pedir que se examine si la invención es patentable.
2. Que la patente de la referencia fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 668 del 31 de mayo de 2013, y como tal se está dentro del término indicado para solicitar el mencionado examen.
3. Adjunto al presente memorial, los textos de corrección remitidos por el solicitante, en relación con el documento de la patente, así como respecto de sus reivindicaciones, aclarando que en ningún momento, éstas pretenden aumentar la materia inicialmente presentada.
4. ANEXOS

- Corrección del texto de la patente.
- Nuevo capítulo reivindicatorio.
- Recibo de pago correspondiente a los derechos oficiales por el Examen de patentabilidad.
- Recibo de pago correspondiente a los derechos oficiales por una reivindicación adicional.
- Recibo de pago correspondiente a los derechos oficiales por la modificación.

En consecuencia, solicito a esa entidad continuar con el trámite de rigor dentro del asunto citado en la referencia, teniendo en cuenta las modificaciones mencionadas.

De la Señora Jefe,

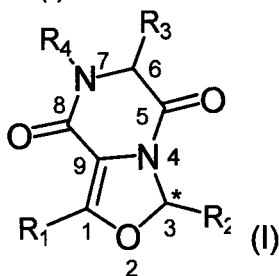


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. No. 54.493 del C.S de la J.

4290210319704YCS
COLO2174 0301-57594

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables; en donde:

R¹ es un grupo aromático, opcionalmente condensado, opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones; un grupo heteroaromático que contiene uno o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con **R^B** o un grupo indol en una o más posiciones; un alquenilcarbonilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones; un aromático bicíclico, opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones o un heteroaromático bicíclico que contiene uno o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones;

R^B es un halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, arilalquilo C₁₋₃ o heteroarilalquilo C₁₋₃;

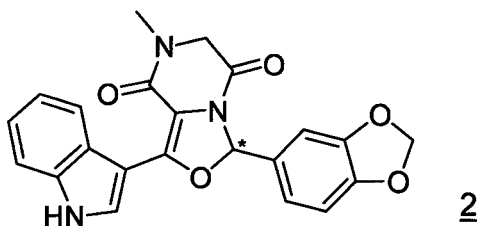
R² es un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos, un grupo heteroaromático que contiene uno o más heteroátomos o grupos metilen-3,4-dioxifenilo, o uno aromático bicíclico que contiene uno o más heteroátomos o grupos metilen-3,4-dioxifenilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, arilalquilo C₁₋₃ o heteroarilalquilo C₁₋

3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto está representado por la fórmula 2:

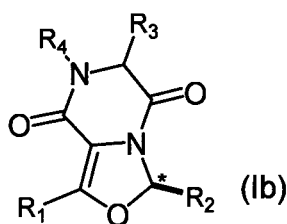


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es un isómero (R).

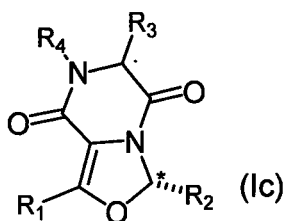
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es un isómero (S).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto son (R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o su enantiómero (S)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es un isómero (R) y está representado por la fórmula (Ib):



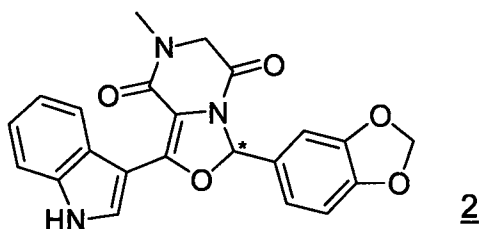
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es un isómero (S) y está representado por la fórmula (Ic):



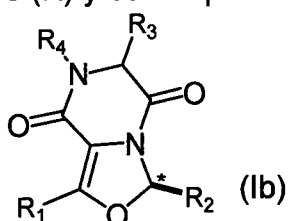
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en

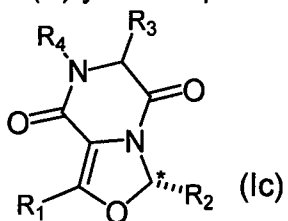
donde la composición comprende un compuesto de la fórmula 2:



10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto es un isómero (R) y está representado por la fórmula (Ib):



11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto es un isómero (S) y está representado por la fórmula (Ic):



12. Un método de inhibición de las enzimas fosfodiesterasas en un paciente, que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 a dicho paciente.

13. Un método de inhibición de las enzimas fosfodiesterasas en un paciente, que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 a dicho paciente.

14. Un método de inhibición de la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 en un paciente, que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 a dicho paciente.

15. Un método de inhibición de la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 en un paciente, que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 a dicho paciente.

16. Un método para el tratamiento o la prevención de disfunción eréctil en el hombre, que comprende la administración de la composición farmacéutica de

rosa
en
blanco

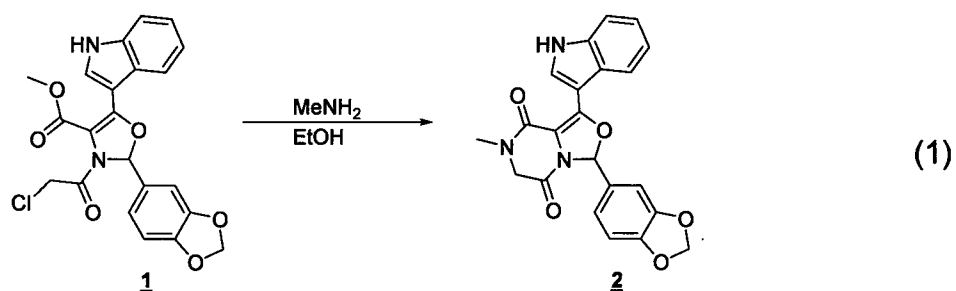
acuerdo con la reivindicación 8 a dicho animal.

17. Un método para el tratamiento o la prevención de disfunción eréctil en el hombre, que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 a dicho animal.

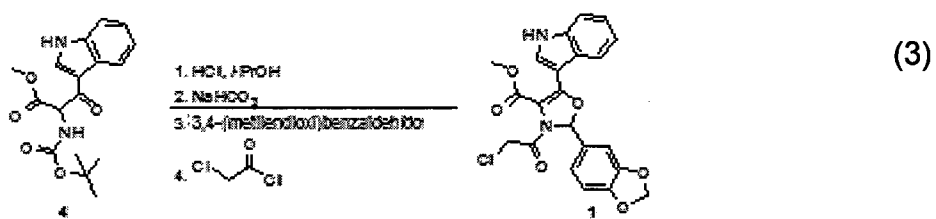
18. Un método para el tratamiento o la prevención de litiasis, hiperplasia de próstata, hipertensión pulmonar, constricción de uréter, disfunción sexual femenina y/o disfunción sexual masculina que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 a dicho animal.

19. Un método para el tratamiento o la prevención de litiasis, hiperplasia de próstata, hipertensión pulmonar, constricción de uréter, disfunción sexual femenina y/o disfunción sexual masculina que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 a dicho animal.

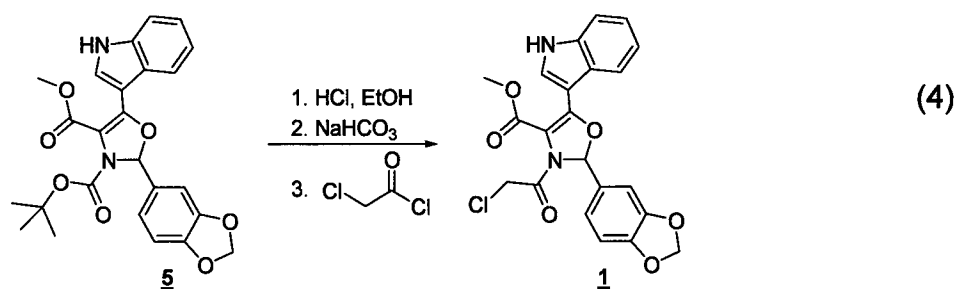
20. Un método de preparación del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende la preparación del compuesto **2** a partir del compuesto **1**, usando opcionalmente metilamina y etanol.



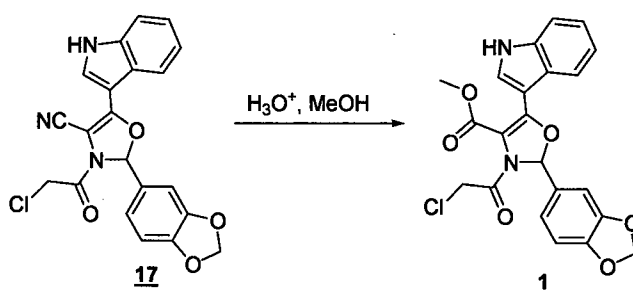
21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que también comprende la preparación del compuesto **1** a partir del compuesto **4**, usando opcionalmente ácido en isopropanol, bicarbonato de sodio, 3,4-(metilendioxi)benzaldehído y cloruro de cloroacetilo.



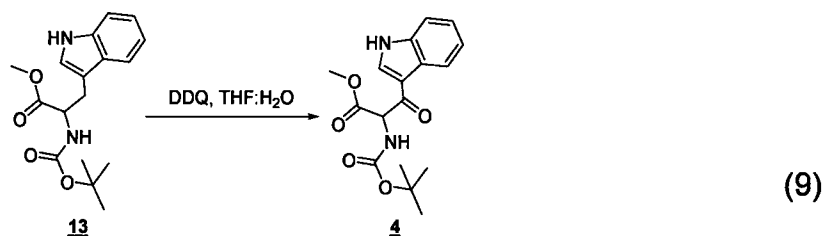
22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, que también comprende la preparación del compuesto **1** a partir del compuesto **5**, usando opcionalmente ácido en etanol, bicarbonato de sodio y cloruro de cloroacetilo.



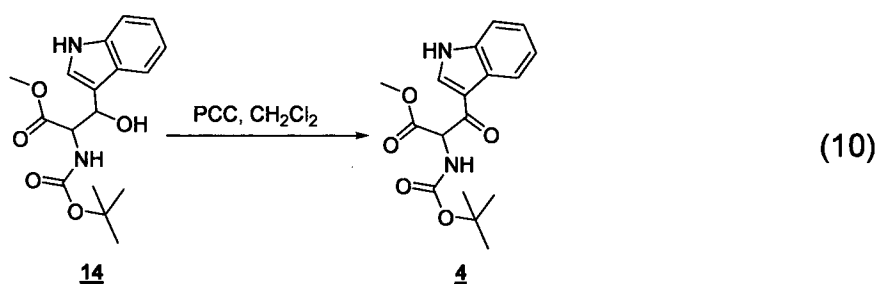
23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, que también comprende la preparación del compuesto **1** a partir del compuesto **17**, usando opcionalmente metanol e ion hidronio.



24. El método de acuerdo con la reivindicación 21, que también comprende la preparación del compuesto **4** a partir del compuesto **13**, usando opcionalmente (2,3)-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y una mezcla de tetrahidrofurano:agua.

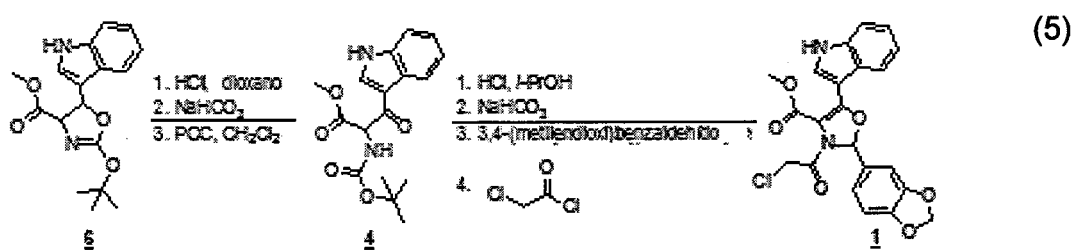


25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, que también comprende la preparación del compuesto **4** a partir del compuesto **14**, usando opcionalmente clorocromato de piridina (PCC) y cloruro de metileno.

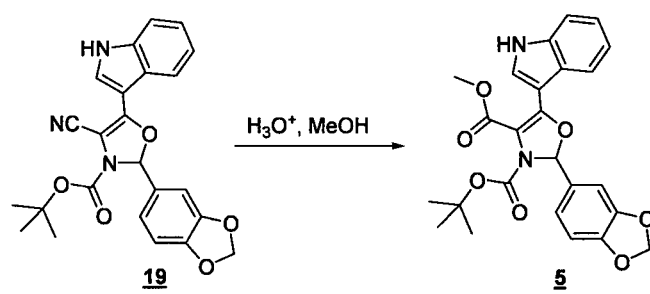


26. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que también comprende la preparación del compuesto **4** a partir del compuesto **6**, usando opcionalmente

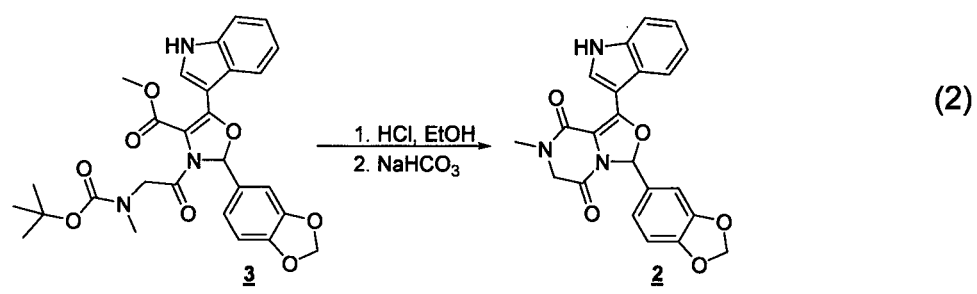
ácido en dioxano, bicarbonato de sodio, clorocromato de piridina (PCC) y cloruro de metileno.



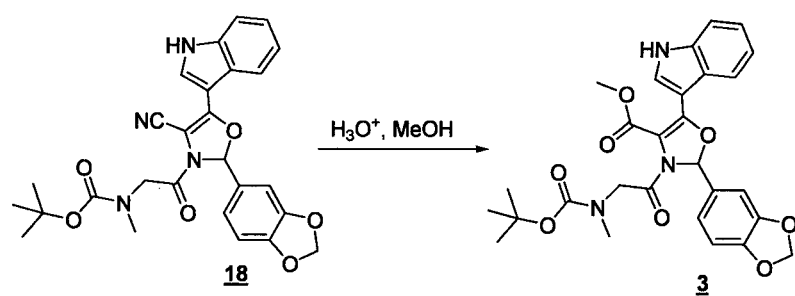
27. El método de acuerdo con la reivindicación 22, que también comprende la preparación del compuesto 5 a partir del compuesto 19, usando opcionalmente metanol e ion hidronio



28. Un método de preparación del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende la preparación del compuesto 2 a partir del compuesto 3, usando opcionalmente ácido en etanol y bicarbonato de sodio.



29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, que también comprende la preparación del compuesto 3 a partir del compuesto 18, usando opcionalmente metanol e ion hidronio.



Nota
en
blanco

DERIVADOS DE 6,7-DIHIIDRO-3H-OXAZOLO[3,4-a]PIRAZIN-5,8-DIONA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención describe una serie de derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, sus mezclas, sus sales farmacéuticamente
5 aceptables, composiciones farmacéuticas que los contienen, procesos para su preparación, método de inhibición de las enzimas fosfodiesterasas, su uso como un inhibidor de las enzimas fosfodiesterasas y su uso como un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa del tipo 5 (PDE-5). En particular, el derivado (R)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-
10 a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

La presente invención también describe un método de tratamiento de disfunción eréctil, trastornos y/o afecciones tratables con relajación de tejido y
15 trastornos tratables con inhibidor de PDE-5 usando derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, sus mezclas (en cualquier relación) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, el derivado (R)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-
20 dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Antes de la aparición del primer tratamiento oral, la impotencia sexual masculina se trató por medio de inyecciones intracavernosas y otros medios
25 debidos, en particular, a dudas provenientes de reacciones adversas que podría causar la administración oral en seres humanos. Se usaban papaverina y pentoxifilina, por ejemplo, en el tratamiento de disfunción eréctil por medio de inyecciones intracavernosas. Otros medios de tratamiento menos eficaces eran, por ejemplo, psicoterapias e implantes quirúrgicos.

30 El tratamiento oral es más aceptable por el hombre y emergió de la investigación clínica usando inhibidores de cGMP-PDE, más específicamente, PDE-5. El precursor de estos compuestos era 5-[2-etoxi-5-(4-

metilpiperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona o sildenafil, con propiedades vasodilatadoras y potencia los efectos del óxido nítrico. El sildenafil es el ingrediente activo de la medicina Viagra®.

5 Más tarde, se desarrollaron otros compuestos inhibidores de PDE-5 y se citan en numerosas publicaciones de la literatura técnica, así como publicaciones de patente, como vardenafil, el ingrediente activo de la medicina Levitra® y tadalafil, el ingrediente activo de la medicina Cialis®.

Los compuestos de la presente invención, los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, también son inhibidores de la enzima
10 fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En consecuencia, es objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, sus
15 mezclas (en cualquier relación), sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los contienen, que son efectivos en el tratamiento de disfunción eréctil, siendo dichos compuestos relajantes de tejidos, y/o inhibidores de las enzimas fosfodiesterasas con propiedades vasodilatadoras y efectos relajantes, en particular inhibidores de PDE-5. En particular, el derivado
20 (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

También es objeto de la presente invención proporcionar procesos de
25 preparación de compuestos derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y sus mezclas. En particular, el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier
30 relación).

Además, es objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de uno de los derivados de

6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o mezclas de ellos (en cualquier relación) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, las composiciones farmacéuticas que comprenden el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

Un objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o sus mezclas (en cualquier relación) o sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, los medicamentos que comprenden el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

Otro objeto de la presente invención es el uso de uno de los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o sus mezclas (en cualquier relación) o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento curativo y/o preventivo de disfunción eréctil, trastornos y/o afecciones tratables con relajación de tejido, y trastornos tratables con inhibidor de PDE-5 en animal. En particular, el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, y/o sus mezclas (en cualquier relación).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) sobre tejido de uréter aislado humano.

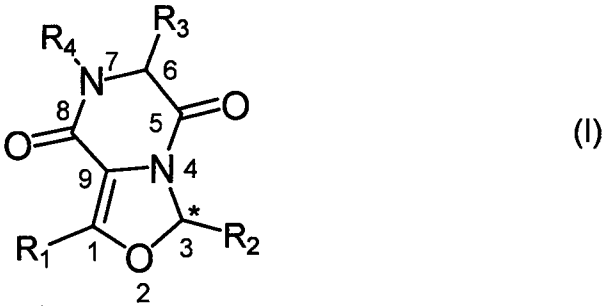
La Figura 2 muestra los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) sobre tejido arterial pulmonar aislado de conejo.

La Figura 3 muestra los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) sobre tejido del cuerpo carvenoso aislado humano (Figura 3A) y tejido de cuerpo

cavernoso aislado de conejo (Figura 3B).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona con estructuras representadas en la fórmula (I):



y sus sales y solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹ representa un grupo aromático, grupo condensado o no, (opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones), un grupo heteroaromático que contiene uno o más heteroátomos o grupos indol (opcionalmente sustituidos con **R^B** en una o más posiciones), alquenilcarbonilo C₂₋₆(opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones), aromático bicíclico (opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones), o heteroaromático bicíclico, que contiene uno o más heteroátomos (opcionalmente sustituido con **R^B** en una o más posiciones);

R^B representa halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, arilalquilo C₁₋₃ o heteroarilalquilo C₁₋₃;

R² representa un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos, o aromático o heteroaromático bicíclico que contiene uno o más heteroátomos o grupos metilen-3,4-dioxifenilo;

R³ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, arilalquilo C₁₋₃ o heteroarilalquilo C₁₋₃.

En un aspecto, “alquenilcarbonilo C₂₋₆” de **R¹** representa uno o más grupos alquenilo, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, conjugado o no con un grupo carbonilo.

En un aspecto, "arilo" de R^B y R^4 , por ejemplo, arilalquilo C_{1-3} , representa un grupo fenilo o fenilo sustituido en una o más veces (por ejemplo 1, 2 o 3) con halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} o metilendioxilo. En otro aspecto, "heteroarilo" de R^B y R^4 , por ejemplo, heteroarilalquilo C_{1-3} , representa un grupo furilo o piridilo, opcionalmente sustituido en una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} . En otro aspecto, "cicloalquilo C_{3-8} " de R^B y R^4 , por ejemplo, cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} , representa un anillo monocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos cicloalquilo incluyen anillos cicloalquilo C_{3-6} : ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alquilo" puede representar una cadena de alquilo o una cadena de alquilo ramificado. Por ejemplo, el grupo alquilo C_{1-4} puede representar metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo. El término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadenas lineal y ramificada, por ejemplo, grupos vinilo y alilo. El término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadenas lineal y ramificada, por ejemplo, acetileno. El término "halógeno" puede representar átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo C_{1-6} " puede representar un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de halógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos, existiendo así como enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, en la fórmula (I), un centro quiral se indica con un asterisco. Conforme a ello, la invención incluye uno o más enantiómeros y sus mezclas (en cualquier relación).

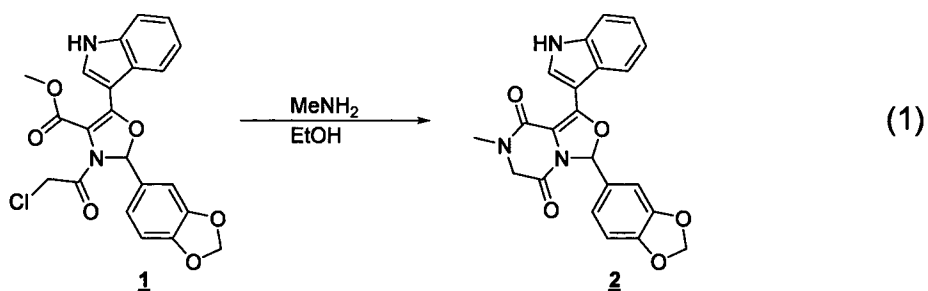
Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir con diferentes formas tautoméricas, y la invención incluye una o más formas tautoméricas y sus mezclas (en cualquier relación).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), que poseen un centro básico, se forman por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato y *p*-toluensulfonato. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en sales metálicas farmacéuticamente aceptables, en particular sales de

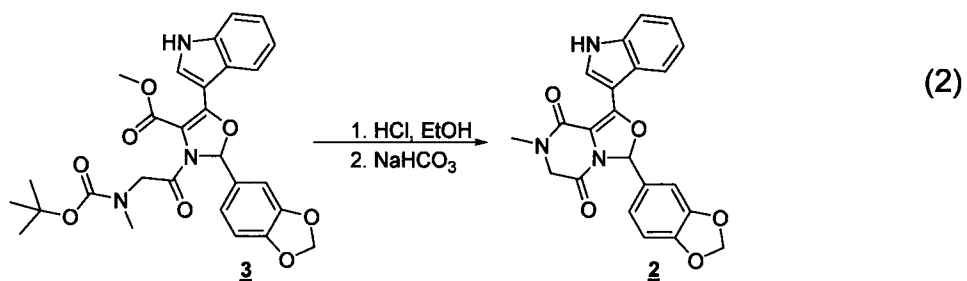
metales alcalinos, con bases. Por ejemplo, sales de sodio y potasio.

En una forma de realización, los compuestos de esta invención tienen una estructura representada en la fórmula (I), donde R^1 representa un grupo indol, R^2 representa un grupo 3,4-metilendioxfenilo, R^3 representa hidrógeno y R^4 representa un grupo metilo. En una forma de realización preferida, los compuestos de esta invención son (*R*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona, y/o su enantiómero (*S*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona.

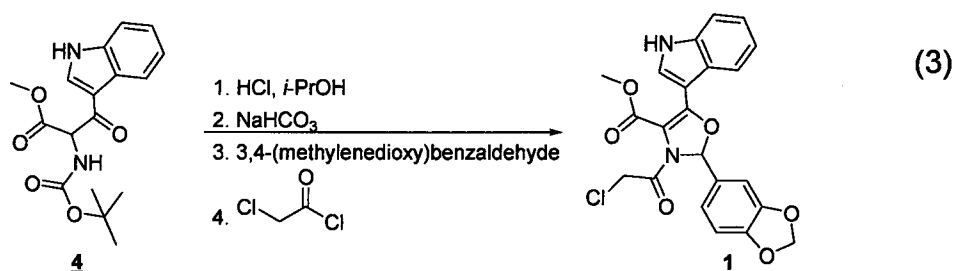
El compuesto **2**, (*R,S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona, de acuerdo con la presente invención, se puede preparar a partir de la reacción del compuesto **1** en presencia de metilamina, usando etanol como solvente, de acuerdo con el Esquema 1:



Un enfoque alternativo para la preparación del compuesto **2** es a través de la reacción de **3** con ácido en etanol, de acuerdo con el Esquema 2:

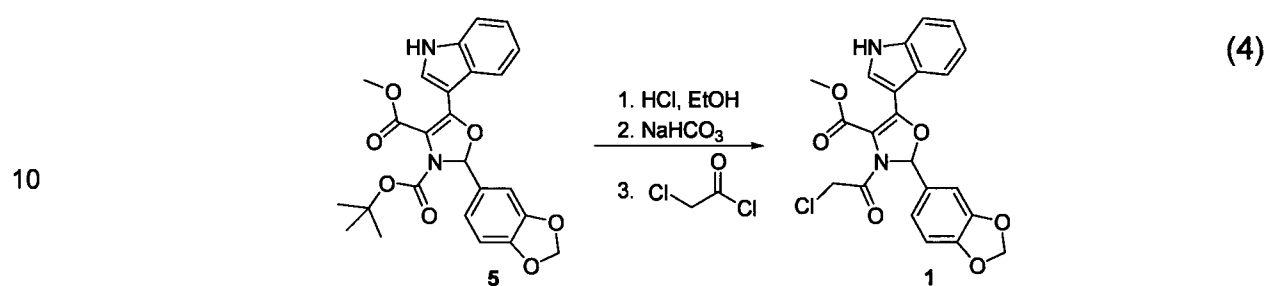


El compuesto **1** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3:



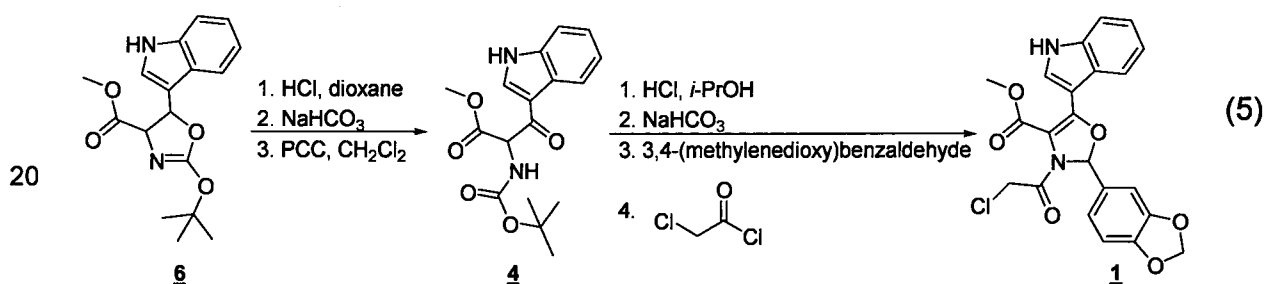
El compuesto **4** se trata con ácido en isopropanol. Después de neutralizar con bicarbonato de sodio, se añade 3,4-(metilendioxi)benzaldehído. La última etapa de este enfoque es la adición de cloruro de cloroacetilo.

De modo alternativo, el compuesto **1** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 4:



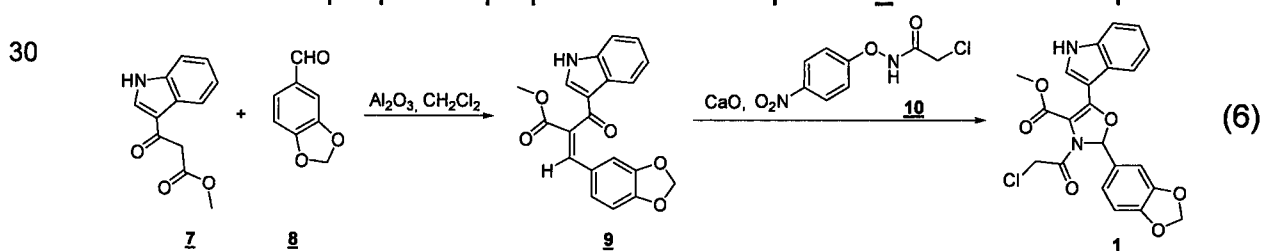
En este enfoque, el compuesto **5** se trata con ácido en etanol. Después de neutralizar con bicarbonato de sodio, se añade cloruro de cloroacetilo.

El compuesto **1** también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 5:



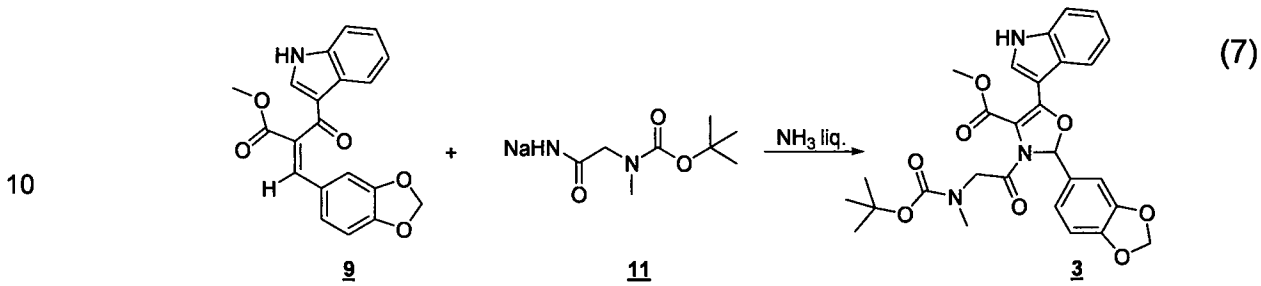
En este enfoque, el compuesto **6** se trata con ácido en dioxano. Después de neutralizar con bicarbonato de sodio, se hace una reacción de oxidación con clorocromato de piridina (PCC), llevando a la formación del intermediario **4**, que se trata con ácido en isopropanol. Después de neutralizar con bicarbonato de sodio, se añade 3,4-(metilendioxi)benzaldehído. La última etapa de este enfoque es la adición de cloruro de cloroacetilo.

Otro enfoque para la preparación del compuesto **1** se da en el Esquema 6:



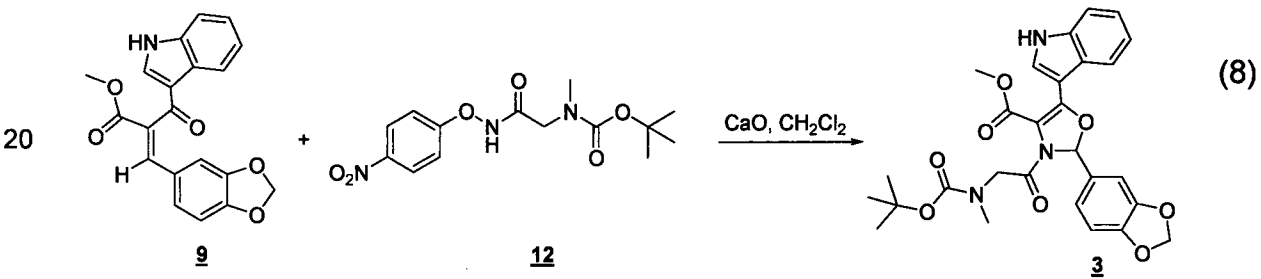
En este enfoque, la reacción de 7 y 8 en presencia de óxido de aluminio (Al_2O_3) en diclorometano lleva a la formación del intermediario 9, que reacciona con 10 en presencia de óxido de calcio (CaO).

El compuesto 3 se puede preparar de acuerdo con el Esquema 7:



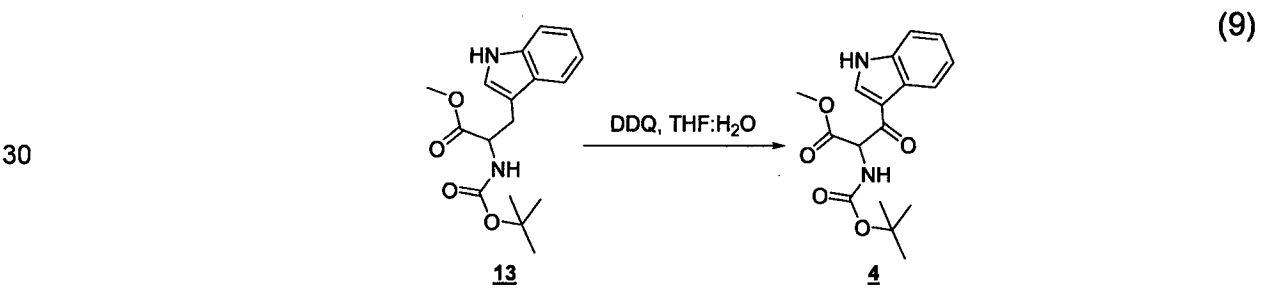
En este enfoque, el intermediario 9 reacciona con el compuesto 11, usando amoníaco líquido como solvente.

De modo alternativo, el compuesto 3 se puede preparar de acuerdo con el Esquema 8:



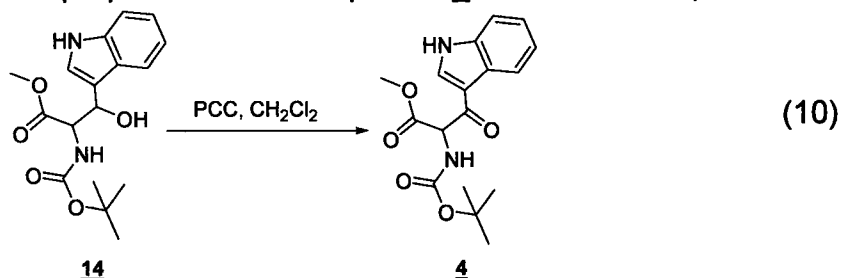
En este enfoque, en presencia de óxido de calcio (CaO), el intermediario 9 reacciona con el compuesto 12.

El compuesto 4 se puede preparar de acuerdo con el Esquema 9:



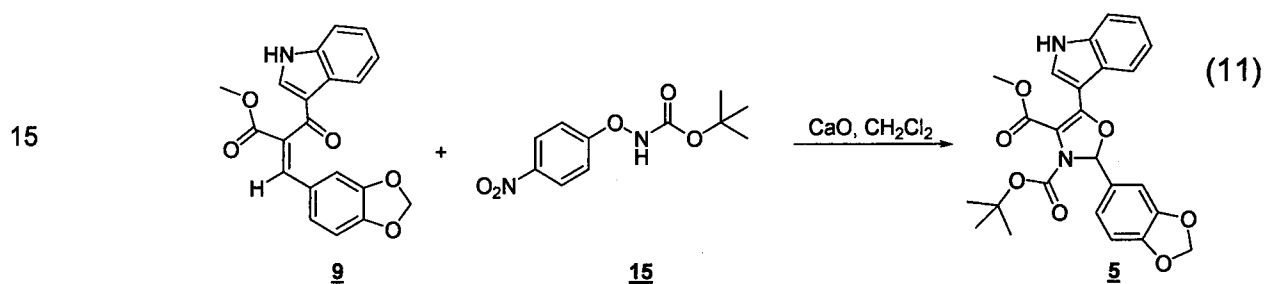
En este enfoque, el compuesto **13** se trata con (2,3)-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), usando una mezcla de tetrahidrofurano:agua como solvente para la reacción.

Otro enfoque para la preparación del compuesto **4** se da en el Esquema 10:



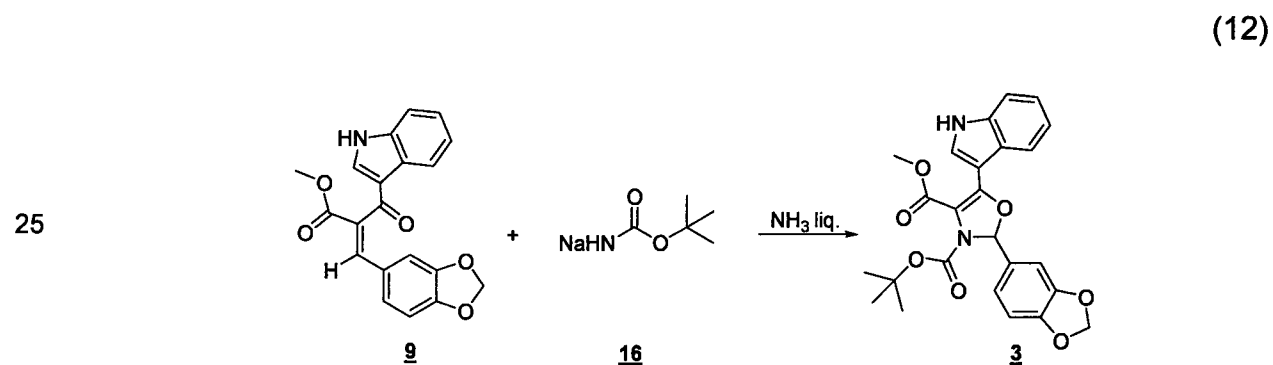
En este enfoque, el compuesto **14** se trata con cloruro de clorocromato de piridina (PCC), usando cloruro de metileno como solvente para la reacción.

El compuesto **5** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 11:



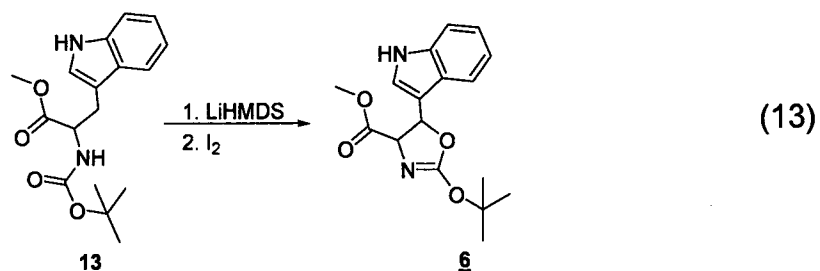
En este enfoque, en presencia de óxido de calcio (CaO), el intermediario **9** reacciona con el compuesto **15**.

De modo alternativo, el compuesto **5** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 12:



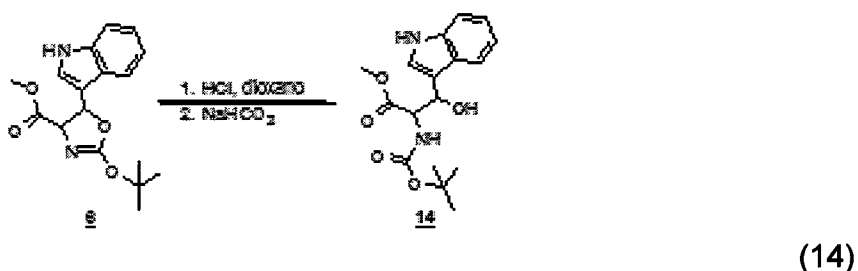
En este enfoque, el intermediario **9** reacciona con el compuesto **16**, usando amoníaco líquido como solvente.

El compuesto **6** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 13:



En este enfoque, el compuesto **13** se trata con hexametildisilazida de litio (LiHMDS). La última etapa de este enfoque es la adición de yodo (I_2).

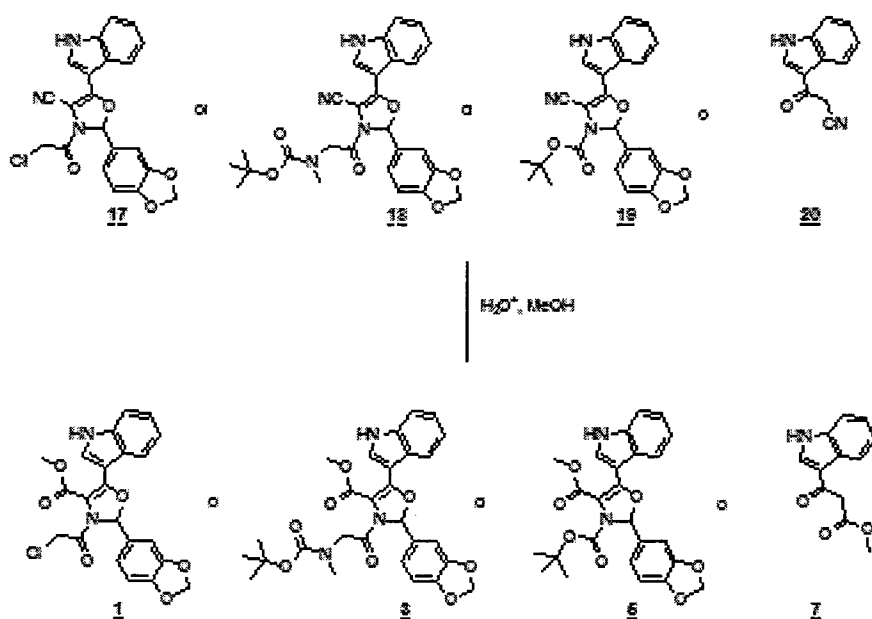
El compuesto **14** se puede preparar de acuerdo con el Esquema 14:



En este enfoque, el compuesto **6** se trata con ácido en dioxano.

Todos los compuestos que contienen el grupo carboximetilo, en particular **1**, **3**, **5** y **7**, se puede preparar a partir de (sus) derivados que contienen el grupo nitrilo, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 15.

(15)



Por ejemplo, el compuesto **17** se trata con ácido en metanol. Este enfoque también se puede usar individualmente con compuestos **18**, **19** y **20** a fin de preparar los intermediarios **3**, **5** y **7** respectivamente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una forma de dosificación apropiada, en donde dicha composición

comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, la composición farmacéutica también comprende otros inhibidores de PDE-5, tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización, la composición farmacéutica también comprende uno o más compuestos para tratar la disfunción eréctil o el trastorno tratable con el inhibidor de PDE-5.

En una forma de realización, la composición farmacéutica se administra con una segunda composición farmacéutica que comprende otros inhibidores de PDE-5, por ejemplo sildenafil, vardenafil y tadalafil; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización, dicha segunda composición farmacéutica comprende uno o más compuestos que tratan la disfunción eréctil o el trastorno tratable con el inhibidor de PDE-5. La administración puede ser la coadministración o la administración secuencial.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en el estado del arte. De forma apropiada, se pueden usar Remington's Pharmaceutical Sciences o fuentes de información similares para preparar una formulación apropiada de acuerdo con la invención.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, píldoras, polvos, gránulos y geles o formas farmacéuticas similares. Otras formas de formulación oral incluyen suspensiones o emulsiones en un portador acuoso o no acuoso.

En formas de dosificación sólidas, los compuestos de la fórmula (I) se pueden mezclar con un portador farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un componente seleccionado del grupo que comprende diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Los ejemplos de diluyentes inertes son carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrinas, ciclodextrinas, excipientes

de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, y azúcar en polvo. Como aglutinantes se pueden usar una o más sustancias, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma árabe, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginato de sodio, propilenglicol y alginato. Como desintegrante se pueden usar una o más sustancias seleccionadas de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa sódica, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilalmidón y almidón parcialmente pregelatinizado y croscarmelosa sódica. Los ejemplos de lubricantes son ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, aceite de ricino hidrogenado y sacarosa.

En el caso de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar para contener una mezcla de los compuestos de la fórmula (I) y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los compuestos de la fórmula (I) en combinación con un portador sólido pulverulento tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina, derivados celulósicos de gelatina. Además, los comprimidos y las píldoras se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En una forma de realización, las formas de dosificación son un tipo de liberación controlada / retardada / modulada, que se basan en portadores o matrices que incluyen, pero sin limitación, polímeros biocompatibles, matrices poliméricas farmacéuticamente aceptables, liposomas, PEG-liposomas o una matriz de ciclodextrina o una matriz derivada de ciclodextrina.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por medio de una variedad de rutas de administración que incluyen, pero sin limitación para, oral, inyección intracavernosa, tópica y suministro transdérmico a través de la piel en varios sitios o vías parenterales. El modo particular seleccionado dependerá de los compuestos presentes en la composición, la gravedad de la disfunción eréctil, trastornos y/o afecciones tratables con relajación de tejido o trastorno tratable con

el inhibidor de PDE-5 en tratamiento y la dosificación requerida para eficacia terapéutica. Con preferencia, las composiciones de la invención son en forma de administración oral debido a la conveniencia del paciente y el esquema de dosificación.

5 Los relajantes de tejidos se usaron para promover la relajación en diversos tejidos para tratar o actuar como adyuvante del tratamiento, procedimiento o cirugía relacionada con litiasis (Korkes, F. et al, J Bras Nefrol. (2009) 31(1): 55), engrosamiento de próstata (por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, prostatitis) (documento WO 9911279) y constricción de uréter (Van der Werf et al.,
10 BJU International (2002) 90:588). Se conocen otros trastornos y/o afecciones tratables con relajación de tejido y se describen en la técnica.

Se usaron inhibidores de PDE-5 para bloquear la degradación de cGMP para prolongar los efectos de óxido nítrico (NO) sobre diversos tejidos, por ejemplo, para mantener la relajación de vías aéreas y vasos inducida por NO
15 (Barnes, P. J., et al., (1995) y para mantener la protección de tejidos inducida por NO (Duffin, R., et. al., Br J Pharmacol. (2008) 153(4): 623). Estas acciones sobre tejidos se mostraron beneficiosas para el tratamiento de varios trastornos –en la presente, trastornos tratables con inhibidor de PDE-5– incluyendo hipertensión pulmonar (tratada comercialmente con citrato de sildenafil); bronquitis, asma
20 crónica, hipertensión (documentos EP 758653, US 7569572); fenómeno de Raynaud (Ghofrani H.A., et. al., Nat Rev Drug Discov. 2006, 5:689); insuficiencia cardíaca derecha incipiente (Ghofrani et al. (2003) AJRCCM 167(8): 1139); neurogénesis y recuperación funcional después de accidente cerebrovascular (Zhang et al. (2002) Stroke 33: 2675–2680); relajación arterial coronaria (Halcox et
25 al. (2002) J Am Coll Cardiol 40: 1232); trastornos de la excitación sexual femenina (Nehra et al. (2001) World J Urol. 19(1): 115); angina e insuficiencia cardíaca congestiva (Reffelmann et al., Circ. (2003) 108(2): 239). Se conocen otros trastornos tratables con inhibidor de PDE-5 y se describen en el arte.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de disfunción
30 eréctil es una que es suficiente para lograr una mejora en la función eréctil o un alivio de los síntomas de disfunción eréctil o incluso restaurar la capacidad eréctil. Una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de trastornos tratables

con inhibidor de PDE-5 es una que es suficiente para lograr una mejora en dicho trastorno o un alivio de los síntomas de dicho trastorno. Las cantidades efectivas dependerán de la condición específica en tratamiento y su gravedad; características individuales del paciente, incluyendo la edad, condición física, tamaño y peso; tratamiento concurrente; y el modo de administración. Estos factores son bien conocidos por los expertos en el arte y se pueden establecer sin experimentación indebida. En general, las dosis de compuestos de la fórmula (I) variarán de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia de 0,1 mg/kg de peso corporal por día a 10 mg/kg de peso corporal por día. Se pueden contemplar múltiples dosis por día para lograr niveles sistémicos apropiados de ingredientes activos presentes en la composición de la invención.

Los siguientes ejemplos describen la presente invención con mayor detalle. Se notará que la invención no está limitada por la siguiente descripción.

15 EJEMPLO 1

Preparación del compuesto 2, (R,S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona.

Preparación del compuesto intermediario 4

A una solución de DDQ (228,0 g; 1,0 mol) en una mezcla de 1000 mL de THF:H₂O (9:1), se añadió 2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (80,0 g; 0,251 mol). La mezcla de reacción se mezcló durante 3 horas. Alícuotas adicionales de DDQ se añadieron hasta que todo el material de partida se hubiera consumido (TLC). Después de ello, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO₄. El solvente se eliminó parcialmente y a esta mezcla se añadieron 3 g de carbón activado. Esta mezcla se mezcló durante 30 minutos y, después de equilibrar hasta temperatura ambiente, se filtró. El solvente se eliminó por rotoevaporación hasta sequedad. El aceite resultante se solubilizó en caliente en acetona (70,0 mL). La solución se enfrió y se colocó en un baño de hielo, produciendo la precipitación de 2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-indol-3-il)-3-oxopropanoato de metilo que se filtró y se secó en un calentador a 60 °C.

Preparación del compuesto intermediario 1

A una suspensión de 2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanoato de metilo (6,23 g; 19,0 mmol) **4** en 200 mL de isopropanol, se añadieron 2,0 mL de HCl al 36%. La mezcla de reacción se mezcló durante 3 horas. Alícuotas adicionales de HCl al 36% se añadieron hasta consumir todo el material de partida. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron alícuotas de NaHCO₃ para neutralizar la solución. 3,4-(Metilendioxi)benzaldehído (2,86 g; 19 mmol) se añadió luego a la solución y la mezcla de reacción resultante se mezcló bajo agitación magnética durante 24 horas, llevando a la precipitación de 2-[(*E*)-(1,3-benzodioxol-5-ilmetiliden)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanoato de metilo, que se filtró y se secó en un calentador a 60 °C.

Metil 2-[(*E*)-(1,3-benzodioxol-5-ilmetiliden)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanoato (5,46 g; 15,0 mmol) se añadió a una solución de piridina (10 mL) en 50 mL de cloruro de metileno seco. Esta suspensión se mezcló bajo agitación magnética con un tubo de secado CaCO₃ durante 30 minutos. Se disolvió cloruro de cloroacetilo (2,3 mL; 30,0 mmol) en 2,5 mL de cloruro de metileno seco. Esta solución se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, durante un período de 30 minutos. Después de un período adicional de 3 horas, se añadieron 100 mL de una solución acuosa saturada de CuSO₄ a la mezcla de reacción. La fase orgánica se extrajo en un embudo de separación y se aisló. La fase acuosa se lavó con 50 mL de cloruro de metileno y la fase orgánica se aisló. Las fases orgánicas se combinaron. Este procedimiento de lavado se repitió dos veces más. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se aisló y se secó con MgSO₄. El solvente se eliminó por rotoevaporación, llevando al aislamiento de 3-(cloroacetil)-5-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2,3-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo **1**.

Preparación del compuesto 2

A una solución de 3-(cloroacetil)-5-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2,3-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (5,46 g; 12,4 mmol) **1** en 100 mL de etanol, se añadieron 10 mL de una solución acuosa del 40% de metilamina. Esta mezcla de reacción se mezcló bajo agitación magnética durante 24 horas, llevando a la

precipitación de (*R,S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona **2**. El producto obtenido presentaba las siguientes características: P. F. 279–281 °C. HRMS (EI): *m/z* calc. para [C₂₂H₁₈N₃O₅] 404,1246; exp.: 404,1239. IV (KBr): 3322, 1647, 1613, 1467 cm⁻¹.

5 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*6): δ = 11,87 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,48 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,14 (m, 5H); 7,00 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 6,06 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,94 (s, 3H). RMN ¹³C (125MHz, DMSO-*d*6): δ = 158,3; 156,7; 148,2; 147,5; 147,3; 135,7; 130,9; 130,7; 125,1; 122,0; 121,2; 120,4; 120,2; 112,0; 108,1; 106,4; 104,7; 102,2; 101,3; 90,1; 52,7; 32,2.

10 EJEMPLO 2

Efecto del compuesto **2** en cuerpo cavernoso y uréter humanos y cuerpo cavernoso y arteria pulmonar de conejo

Tejido

Se obtuvieron cuerpo cavernoso y uréter humanos de tejidos descartados de cirugías, que se colocaron en solución helada de Krebs para un transporte
15 rápido al laboratorio.

Se usaron conejos blancos machos de Nueva Zelanda (2–2,5 kg) para tejidos de pene y arteria pulmonar, que se seccionaron y se transfirieron a solución helada de Kreb. Se obtuvieron dos tiras y cuatro anillos de cada cuerpo cavernoso
20 (CC) y arteria pulmonar, respectivamente.

Registro de tensión isométrica

Se montaron tiras cavernosas, arteria pulmonar y uréter en cámaras con 10 ml de órganos que contenían solución de Krebs a 37 °C, pH 7,4 burbujeando de forma continua una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los tejidos se estiraron
25 con una fuerza en reposo de 5 mN y se dejó compensar durante 60 min. Se registraron los cambios en la fuerza isométrica usando un sistema de adquisición de datos PowerLab 4/30 (software Chart, versión 7.0; ADInstruments, Colorado Springs, CO). Se obtuvieron curvas acumulativas de concentración–respuesta del compuesto **2** (denominado BL 106 en las Figuras 1, 2 y 3) (0,001–10 μM) en tiras
30 cavernosas, anillos de la arteria pulmonar y uréter contraídos con noradrenalina (NOR 10 μM) (Sigma, St. Louis, MO). Se construyeron curvas de concentración–respuesta del compuesto **2** (designado BL 106 en las Figuras 1, 2 y 3) para cada

muestra. Para la arteria pulmonar, también se construyeron las curvas de concentración–respuesta del compuesto 2 en presencia o ausencia del inhibidor soluble de guanilatociclasa 1H–[1,2,4]oxadiazolo[4,3–a]quinoxalin–1–ona (ODQ 10 μ M) (Sigma, St. Louis, MO). También se corrientes en paralelo anillos de control (tratados con 40 mM de DMSO) con tiras y anillos experimentales.

Relajación de uréter humano

La noradrenalina causó una contracción sostenida en el tejido de uréter humano. El compuesto 2 (BL 106) (0,0001–1 μ M) produjo relajaciones dependientes de la concentración en tejido de uréter (pEC50: 6,29 y Emáx 49 %, n = 3) (Figura 1).

Relajación de arteria pulmonar de conejo

La noradrenalina (3 o 10 μ M) causó una contracción sostenida en la arteria pulmonar de conejo (17,4 mN). El compuesto 2 (BL 106) (0,001–10 μ M) produjo relajaciones dependientes de la concentración en anillos de arteria pulmonar (pEC50: 6,23 [588 nM] y Emáx 62 %, n = 3) (Figura 2).

Relajación en cuerpo cavernoso humano

La noradrenalina causó una contracción sostenida en el cuerpo cavernoso humano. El compuesto 2 (BL 106) (0,0001–1 μ M) produjo relajaciones dependientes de la concentración en el cuerpo cavernoso (pEC50: 7,65 y Emáx 71 %, n = 3) (Figura 3A).

Relajación del cuerpo cavernoso de conejo

La noradrenalina (3 o 10 μ M) causó una contracción sostenida en el cuerpo cavernoso de conejo (13,8 mN). El compuesto 2 (BL 106) produjo relajaciones dependientes de la concentración en el cuerpo cavernoso (pEC50: 5,92 [1,2 μ M] y Emáx: 91 %, n = 3) (Figura 3B).

RESUMEN

DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-3H-OXAZOLO[3,4-A]PIRAZIN-5,8-DIONA

La presente invención describes una serie de derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, sus mezclas, sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de PDE-5, que poseen propiedades vasodilatadoras y efectos de relajación. En particular, el derivado (R)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona.

La presente invención describe, además, procesos para la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen, así como usos como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) en el tratamiento de la disfunción eréctil y trastornos tratables con inhibidor de PDE-5.

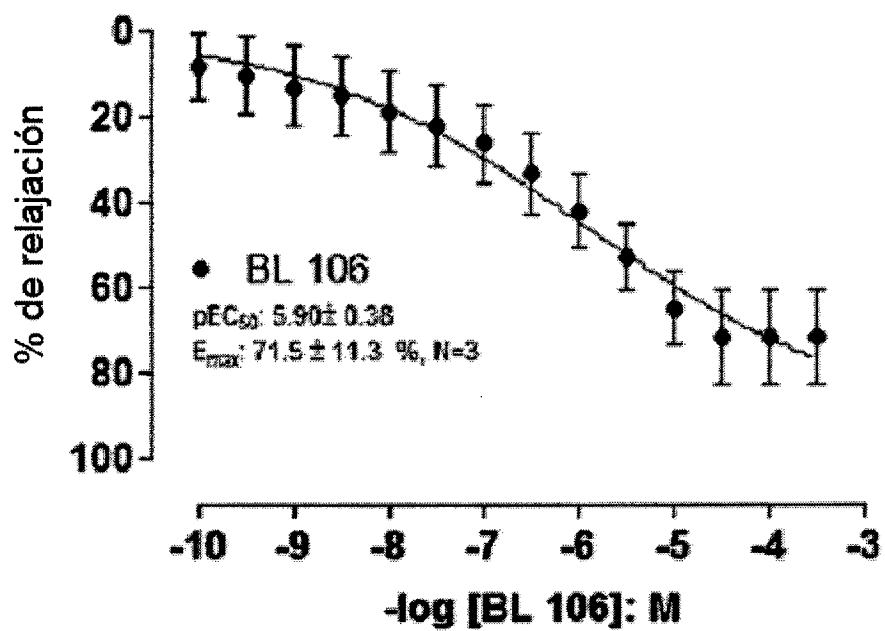


Figura 1. Curva de concentración y respuesta de BL 106 en uréter aislado de ser humano. Los datos son la media ± SEM, experimentos n = 3.

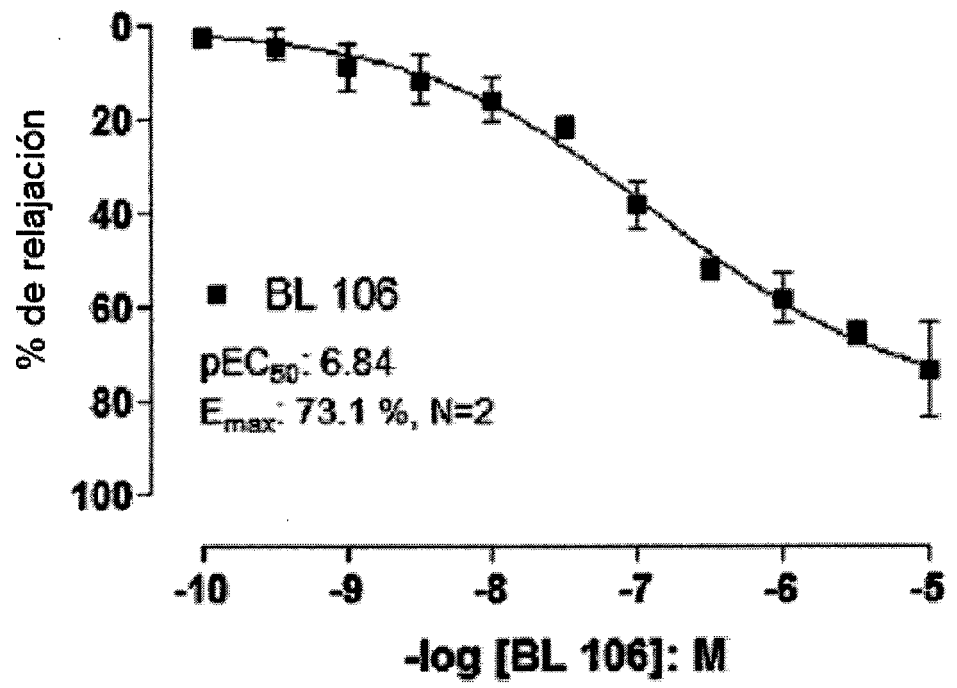


Figura 2. Curva de concentración y respuesta de BL 106 en arteria pulmonar aislada de conejo.

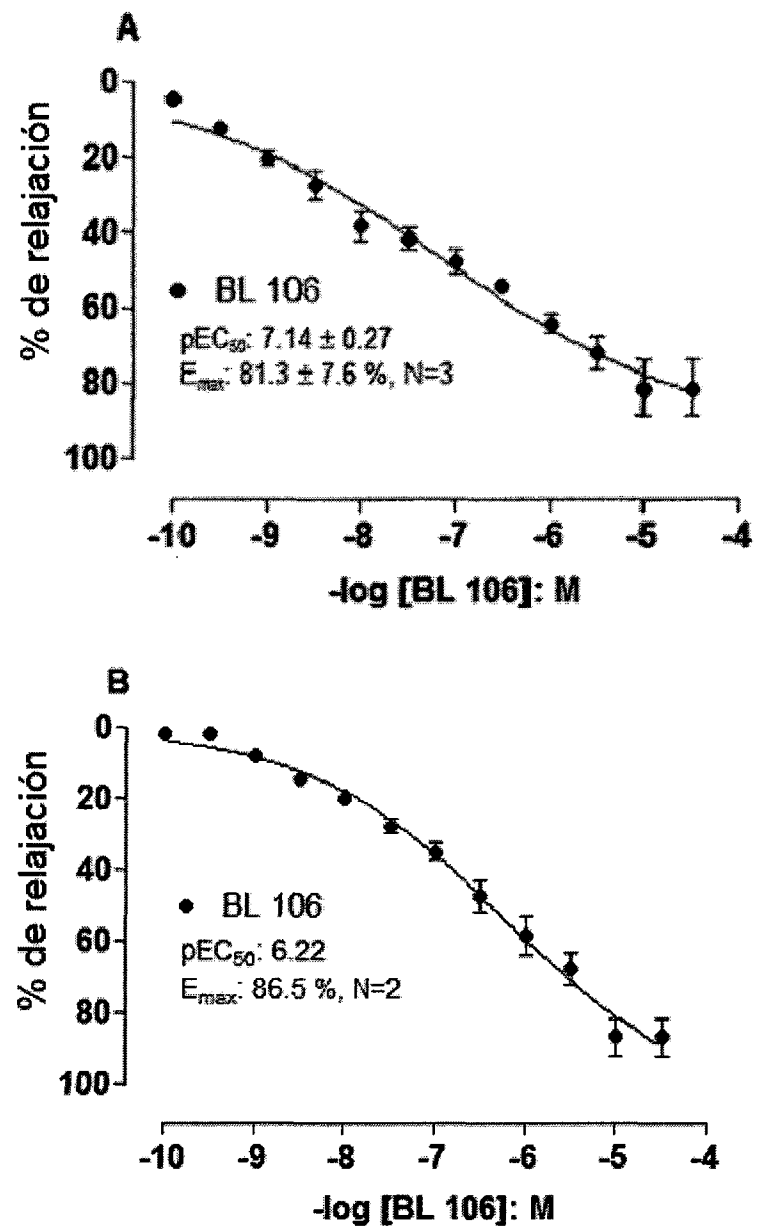


Figura 3. Curva de concentración y respuesta de BL 106 en cuerpo cavernoso aislado de humano (A) y conejo (B). Los datos son la media ± SEM, experimentos n = 3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 119715

Bogotá D.C., Noviembre 22 de 2013 - 15:14:14

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	386151592	22/11/2013	535.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	505.000.00	505.000.00
				\$505.000.00

SON: **QUINIENTOS CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046988- -00003-0000

Fecha: 2013-11-26 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 34

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 22 de 2013 - 15:14:15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 119716

Bogotá D.C., Noviembre 22 de 2013 - 15:14:14

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	386151592	22/11/2013	535.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046988- -00003-0000

Fecha: 2013-11-26 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 34

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mai: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 22 de 2013 - 15:14:15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 120330

Bogotá D.C., Noviembre 25 de 2013 - 15:49:57

RECIBIDO DE : CREDICENTRO LTDA

NI 830.014.324

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409426161	25/11/2013	445.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046988- -00003-0000

Fecha: 2013-11-26 16:41:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 34

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 25 de 2013 - 15:49:57