



No. 04-002002- -00009-0000

Fecha: 2008-05-21 16:20:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

CALLE 72 No. 5-65 5. PISO
www.lloredacamacho.com
jlleco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL-1,3-DIHIDRO-2H-
INDOL-2-ONA. SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN
TERAPÉUTICA".-Clase C07D 401/12.- Expediente número
04-002.002.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 11 de Enero de 2008, así como a mi solicitud de plazo del 8 de Abril del mismo año.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **2663** bajo los acápites de Claridad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, **eliminando las reivindicaciones 1, 4, 5 y 8, y re-enumerando** el nuevo capítulo reivindicatorio obtenido, el cual está compuesto por 4 reivindicaciones, las cuales corresponden a las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 originalmente presentadas.

De lo anterior resulta completamente claro que dichas modificaciones **no amplían de manera alguna el objeto de la presente solicitud de patente**, toda vez que únicamente limitan el alcance de dicha invención, y han sido realizadas con el único fin de crear un capítulo reivindicatorio que se ajuste plenamente a las disposiciones de patentabilidad establecidas en la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

DESCRIPCIÓN

"No se encontraron datos comparativos con los compuestos previamente divulgados que demuestren su aporte al estado de la técnica, y su efecto inesperado como su afinidad y selectividad por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y además su afinidad por los receptores V1a".

En relación con la anterior objeción, me permito llamar la atención de ese Despacho a la tabla que se presenta a continuación, en donde se muestran algunos resultados experimentales relacionados con la actividad biológica mostrada por 15 de los compuestos revelados en la descripción de la presente solicitud, y por el compuesto revelado en el ejemplo 203 del documento WO 9518105 (D1), cuya estructura química resulta ser la más cercana a la estructura de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión.

ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (I) DE LA PRESENTE INVENCIÓN				
EJEMPLO N°	V _{1A} IC ₅₀ (NM)	V _{1B} IC ₅₀ (NM)	V ₂ IC ₅₀ (NM)	OT IC ₅₀ (NM)
2	100	7,5	>1000	150
3	150	8,5	>1000	180
5	>1000	1000	>1000	21
7	>100	4,4	>100	130
16	>100	58	>100	>100
17	380	5,6	>1000	190
20	140	1,4	>1000	120
25	>1000	>1000	>1000	32
29	3,9	5,2	>1000	550
31	12	21	>1000	>1000
39	>100	18	>1000	120
40	16	10	710	140
42	290	200	88	7,8

45	65	19	>100	>100
46	5,3	44	>100	>100
ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS REVELADOS EN EL DOCUMENTO WO 9518105 (D1)				
EJEMPLO N°	V _{1a} IC ₅₀ (NM)	V _{1b} IC ₅₀ (NM)	V ₂ IC ₅₀ (NM)	OT IC ₅₀ (NM)
203	3,2	>1000	7,5	27

Estos datos de IC₅₀ (nM) indican la afinidad de cada uno de dichos compuestos por los receptores V_{1a}, V_{1b}, V₂ (receptores de la hormona arginina-vasopresina) y OT (receptor de la hormona oxitocina), permitiendo establecer claramente que el compuesto del ejemplo 203 del documento **D1** muestra afinidad por los receptores V_{1a}, V₂ y OT, pero NO presenta afinidad por los receptores V_{1b}.

A partir de dichos datos experimentales queda claro que los compuestos revelados en la presente solicitud de patente NO tienen afinidad por los receptores V₂, pero Sí tienen afinidad selectiva ya sea por los receptores V_{1b} únicamente (ver ejemplos 2, 3, 7, 16, 17, 20 y 39), por los receptores V_{1b} y V_{1a} (ver ejemplos 29, 31, 40, 45 y 46), ó por los receptores OT (ver ejemplos 5, 25 y 42).

Con base en lo previamente señalado, atentamente me permito manifestar que los compuestos de la presente solicitud de patente se caracterizan por presentar una actividad biológica ampliamente selectiva y muy diferente a la mostrada por los compuestos que conforman el arte previo, lo cual les confiere, tal y como se analizará con más detalle en el numeral 5 del presente memorial, un inequívoco carácter inventivo.

REIVINDICACIONES

- ***"La reivindicación 8 referida a un compuesto se encuentra caracterizada por sus usos".***

En respuesta a la objeción de éste Despacho, atentamente me permito señalar que, tal como se comentó previamente en el numeral 3 del presente memorial, el solicitante de la invención en cuestión ha decidido **eliminar la reivindicación 8** originalmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- **"Las reivindicaciones 3 y 5 deberían depender de la reivindicación 1".**

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar que, tal como se comentó previamente en el numeral 3 del presente memorial, el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar la reivindicación 5 originalmente presentada.

De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que la reivindicación independiente 3 originalmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 2), la cual se encuentra dirigida a proteger 24 compuestos químicos específicos, se caracteriza evidentemente por su claridad y concisión. En consecuencia, considero que no existe ningún tipo de razón técnica que justifique la modificación de dicha reivindicación, y por lo tanto, atentamente solicito la reconsideración de la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado el carácter inventivo de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 8 basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- (i) WO 95/18105 (**D1**)
- (ii) GB 2326639 (**D2**)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que:

*"Los compuestos de la solicitud presentada cuando X es -CH₂, se pueden obtener con los documentos **D1** y **D2** al sustituir la metilencarboxipiperazina en la posición 3 de la estructura química de **D1**.*

*Los elementos característicos esenciales en la solicitud presentada, cuando n=1, y la sustitución en el anillo de piperazina en la posición 1 es acetil, carboxílica, carboxamida, carboxilato, etano aminas o propano aminas y cuando n=2, y la sustitución en el anillo 1,4 diazepan en la posición 1 es acetil, carboxílica, carboxamida, carboxilato, etano aminas o propano aminas no presentan un efecto inesperado frente a los compuestos previamente divulgados en el estado de la técnica, pues es evidente para el experto en la materia con los documentos **D1** y **D2** se pueden obtener los compuestos de la solicitud presentada.*

El problema técnico objetivo de esta solicitud como es la de obtener compuestos derivados de 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona afines y selectivos por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y afinidad por los receptores V1a no queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, sin demostrar su efecto técnico inesperado, por lo cual no hay nivel inventivo".

Asimismo, el señor Examinador ha objetado el carácter inventivo de la reivindicación 4 basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- (i) Química Orgánica-R. J. Fessenden y J. S. Fessenden página 773 (**D3**)
- (ii) Química Orgánica Moderna Página 271 (**D4**)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que:

"D3 enseña previamente la reacción de cloruros de ácido o ácidos carboxílicos con aminas, utilizando reacciones genéricas de química orgánica.

D4 enseña previamente la preparación de compuestos de sulfonilo con cloruro de sulfonilo, por lo tanto la reacción entre el compuesto IV y el compuesto V, para obtener el compuesto de fórmula I no se considera novedoso pues utiliza reacciones genéricas de química orgánica. (ver página 271) El proceso no parece poseer nivel inventivo.

El solicitante debe demostrar el efecto técnico inesperado de la reacción frente a los procesos ya conocidos previamente en el estado de la técnica para obtener compuestos derivados de 1-fenilsulfonil-1,3dihidro-2H-indol-2-ona".

En vista de lo anterior y con el objeto de demostrar que la presente solicitud sí posee el nivel inventivo requerido, inicialmente me permito resaltar una vez más en el presente memorial que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido **eliminar la reivindicación 4** originalmente presentada, con lo cual se supera satisfactoriamente las objeciones realizadas por el señor Examinador a éste respecto.

De otro lado, con el fin de responder adecuadamente a las objeciones realizadas por el señor Examinador en referencia a las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7, a continuación me permito presentar inicialmente un resumen del objeto de la presente solicitud de patente.

5.1 OBJETO DE LA INVENCION

Básicamente, en la presente invención se revelan compuestos derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que se caracterizan por tener afinidad selectiva con los receptores V_{1b} de la hormona arginina-vasopresina (AVP) ó con los receptores V_{1b} y V_{1a} de dicha hormona AVP, ó con los receptores de la oxitocina (OT).

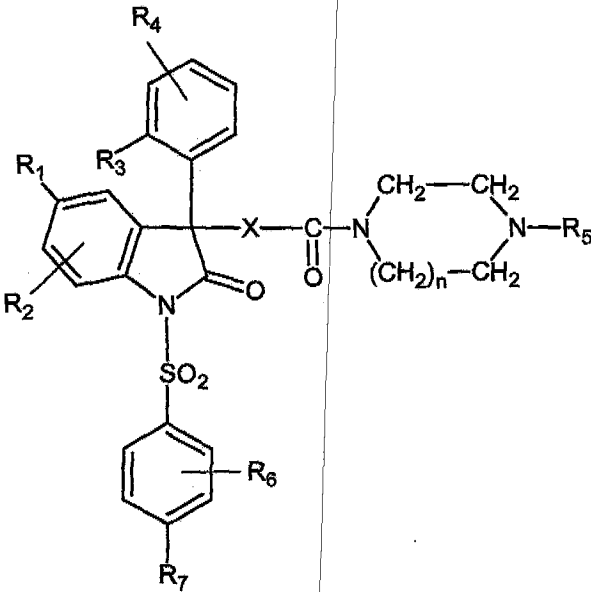
La hormona arginina-vasopresina (AVP) es conocida por su potente efecto antidiurético (promueve la reabsorción de agua), así como por su efecto en la regulación de la presión arterial (aumento del volumen sanguíneo; vasoconstricción ocasionada por la actividad sobre el músculo liso vascular). Dicha hormona AVP estimula receptores conocidos como receptores V_1 (V_{1a} - V_{1b}) y V_2 . Los receptores V_1 básicamente inducen la contracción de la musculatura lisa y estimulan la síntesis de prostanglandinas, mientras que los receptores V_2 son los responsables de las acciones renales de la hormona vasopresina y su mecanismo involucra proteínas G y la generación de AMP cíclico. Dichos receptores se localizan en el hígado, los vasos (coronarios, renales, cerebrales), las plaquetas, el riñón, el útero, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el sistema nervioso central y la hipófisis.

Por su parte, la OT es una hormona neurohipofisaria, caracterizada por presentar una estructura nonapeptídica cíclica. Los receptores de la OT se encuentran esencialmente en el músculo liso del útero y en las células mioepiteliales de las glándulas mamarias. Adicionalmente, dichos receptores se localizan en otros tejidos periféricos y en el sistema nervioso central, por lo que puede tener efectos en el ámbito cardiovascular, renal y endocrino.

Ahora bien, en solicitudes de patentes como la WO 9315051, la EP 636608, la EP 636609, la WO 9518105, la WO 9715556 y la WO 9825901 se describen algunos compuestos derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que actúan como ligandos de los receptores de la hormonas arginina-vasopresina y oxitocina.

Sin embargo, en la presente solicitud de patente se revelan **nuevos compuestos derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que presentan una afinidad selectiva con los receptores V_{1b} de la hormona arginina-vasopresina (AVP) ó con los receptores V_{1b} y V_{1a} de dicha hormona AVP, ó con los receptores de la oxitocina (OT). Adicionalmente, dichos derivados se caracterizan por no tener afinidad con los receptores V_2 de la hormona arginina-vasopresina.**

Específicamente, en la solicitud de patente en cuestión se revelan compuestos con la siguiente estructura química general:



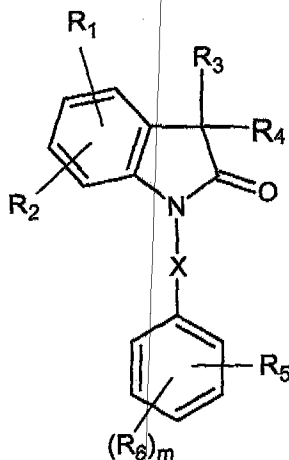
En donde,

- **n** es 1 ó 2;
 - **X** representa un grupo -CH₂-; -O-; -NH-; -O-CH₂-; -NH-CH₂-; -NH-CH₂-CH₂-;
 - **R₁** representa un átomo de cloro o un radical metilo;
 - **R₂** representa un átomo de hidrógeno, o está en posición -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo;
 - **R₃** representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometilo o un radical trifluorometoxi;
 - **R₄** representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi;
 - **R₅** representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo ó un 1,3-tiazol-2-ilo;
 - **R₆** está en posición -2- del fenilo y representa un radical metoxi; y,
 - **R₇** representa un radical metoxi;
- así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas que conforman el estado de la técnica anterior, a continuación me permito analizar la materia revelada en cada uno de los documentos **D1** y **D2** señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y también me permito analizar el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de la combinación de dichos documentos **D1** y **D2** citados por éste Despacho.

5.2 CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO WO 9518105 (D1)

En términos generales, el documento **D1** revela compuestos derivados de 1,3-dihidroindol-2-ona, los cuales presentan la siguiente estructura química general:

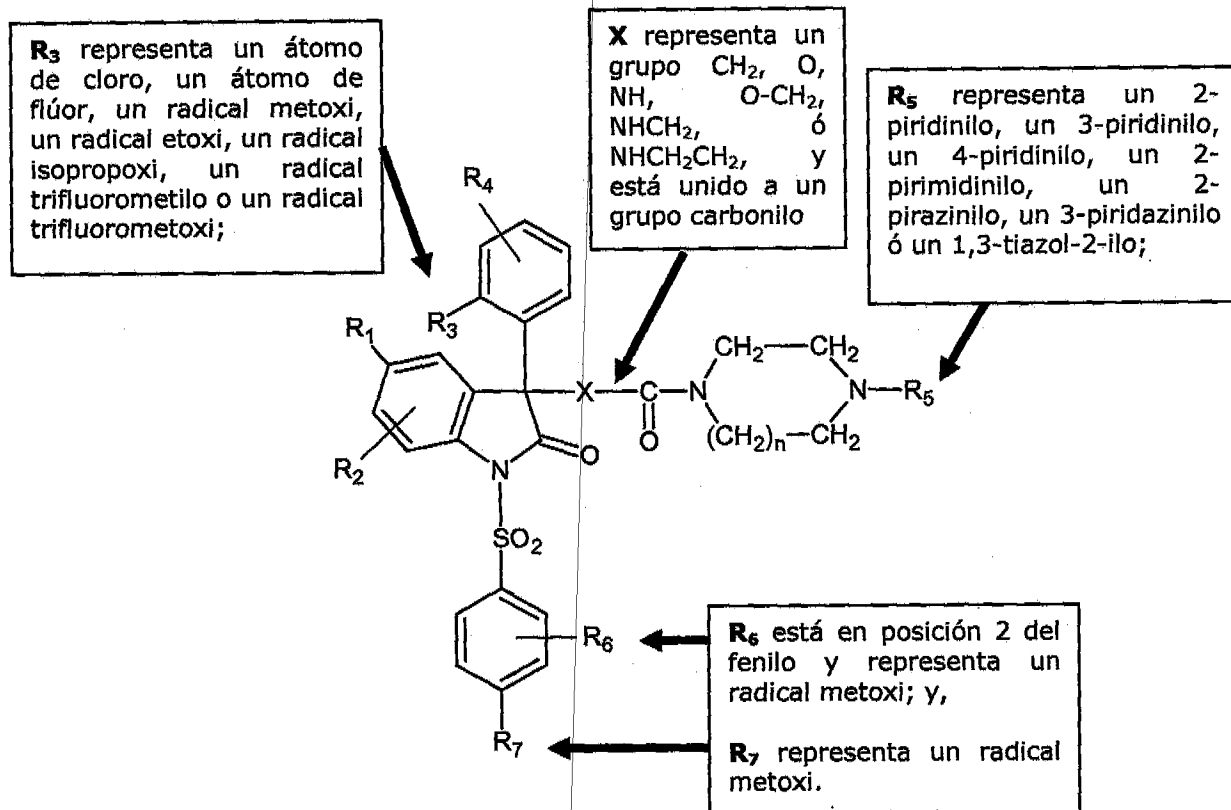


en donde el significado de las diferentes variables está definido en la descripción y el capítulo reivindicatorio de dicha anterioridad.

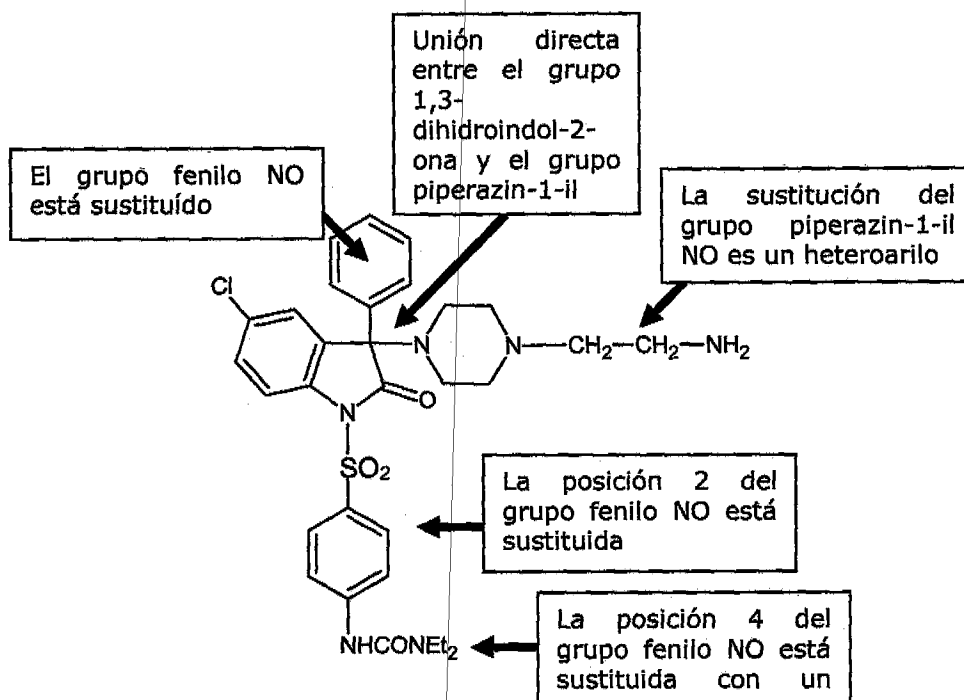
De acuerdo a los autores de **D1**, los compuestos allí revelados tienen afinidad por los receptores vasopresina y/o ocitocina.

Ahora bien, con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de dicho documento **D1**, inicialmente considero conveniente resaltar las principales diferencias estructurales existentes entre los compuestos revelados en la presente solicitud de patente y, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 203 de **D1**, el cual, como se comentó previamente en el presente memorial, es el compuesto con la estructura química más parecida:

Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente



Estructura química del compuesto químico revelado en el ejemplo 203 del documento D1



Como puede apreciarse en los gráficos anteriores, existen numerosas e importantes diferencias estructurales entre los compuestos revelados en la presente solicitud de patente y los compuestos enseñados en el documento **D1**, representados en este caso por el compuesto revelado en el ejemplo 203 de dicha anterioridad.

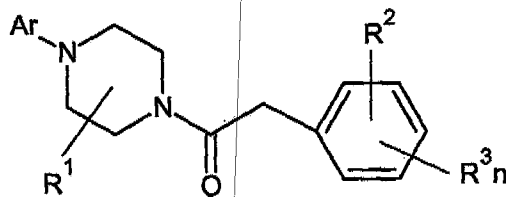
Ahora bien, resulta de gran importancia resaltar en este punto que, tal como se analizó en el numeral 4 del presente memorial, dicho compuesto del ejemplo 203 revelado en **D1** muestra afinidad por los receptores V_{1a} , V_2 y OT, pero NO presenta afinidad por los receptores V_{1b} .

Contrario a esto, mediante los datos de actividad biológica revelados previamente, se demostró que **los compuestos revelados en la presente solicitud de patente NO tienen afinidad por los receptores V_2 , pero SÍ tienen afinidad selectiva ya sea por los receptores V_{1b} únicamente, por los receptores V_{1b} y V_{1a} , ó por los receptores OT.**

Como consecuencia de todo lo anterior, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento **D1**, toda vez que la información revelada en dicha anterioridad no le indica y menos le sugiere a una persona experta en la materia la realización de las drásticas modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud de patente, y por lo tanto tampoco le sugiere que dichos compuestos químicos novedosos se caractericen por presentar la actividad biológica sorprendentemente selectiva antes mencionada.

5.3 CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO GB 2326639 (D2)

Por su parte, el documento **D2** revela compuestos caracterizados por presentar la siguiente estructura química general:



en donde

Ar es un grupo aromático opcionalmente sustituido;

R^1 es hidrógeno ó amida de ácido carboxílico;

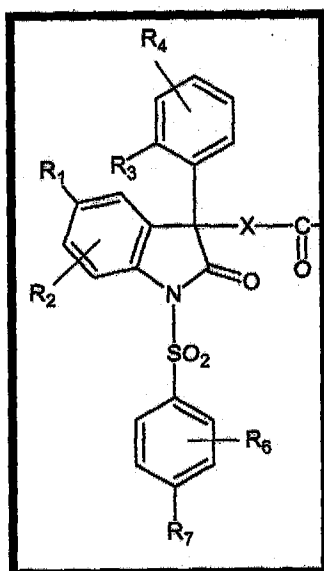
R^2 es trifluorometilo, trifluorometoxi ó OCH_2CF_3 ;

R^3 es H, halógeno, trifluorometilo, alcoxi, amino ó un anillo heterocíclico; y,

n es 1 ó 2.

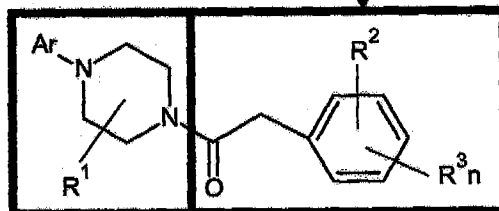
De acuerdo a las enseñanzas de **D1**, dichos compuestos son antagonistas de los receptores oxitocina.

De lo anterior queda claro que el documento **D2** únicamente revela compuestos derivados de piperazina, específicamente anillos de piperazina sustituidos obligatoriamente por un grupo carbonilmetilfenil en la posición 1, haciendo evidente que existe una mínima relación estructural entre los compuestos revelados en dicha anterioridad y los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, los cuales, tal como se mencionó previamente en el presente memorial, están sustituidos con un grupo 1,3-dihidroindol-2-ona:



Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente

De acuerdo a **D2**, R^2 es trifluorometilo, trifluoroetoxi ó OCH_2CF_3 , mientras que R^3 es H, halógeno, trifluorometilo, alcoxí, amino ó un anillo heterocíclico



Estructura química general de los compuestos revelados en el documento D2

Ahora bien, el señor Examinador considera en su Concepto Técnico que "los compuestos de la solicitud presentada cuando X es $-CH_2$, se pueden obtener con los documentos **D1** y **D2** al sustituir la metilencarboxipiperazina en la posición 3 de la estructura química de **D1**". A este respecto, me permito resaltar una vez más en el presente memorial que:

- Dentro de la información revelada en los documentos **D1** y **D2** no existe ningún tipo de indicación o sugerencia para que una persona experta en la materia piense en modificar la estructura química de los compuestos revelados en el documento **D1** con el radical carbonilmetil que hace parte de la estructura química de los compuestos revelados en **D2**, lo cual hace evidente que el señor Examinador, -durante el examen de patentabilidad que llevó a cabo-, nunca enfocó su análisis en el momento en que el solicitante planteó el problema de obtener

compuestos con afinidad selectiva por los receptores V_{1a} y/o B_{1b} o OT, sino que se enfocó en la solución dada al problema planteado, razón por la cual debe resultar obvio y/o lógico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, sin darle mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado.

- Pese a lo anterior, me permito resaltar que el simple reemplazo del grupo metilencarboxipiperazina revelado como parte de la estructura química de los compuestos del documento **D2** por el grupo unido a la posición 3 de la 1,3-dihidroindol-2-ona revelada en el documento **D1**, NO le permitiría a una persona versada en la materia arribar a los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, toda vez que, tal como se analizó previamente de manera detallada en el presente memorial, e incluso, como el mismo Examinador lo establece en el cuadro comparativo que presenta en la página 313 de su Concepto Técnico, existen claras diferencias estructurales entre los grupos 1,3-dihidroindol-2-ona revelados tanto en el documento **D1** como en la solicitud de patente en cuestión.
- Adicionalmente, según lo establecido en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, dentro de la estructura química general de los compuestos aquí revelados la variable X puede representar, además de CH_2 , los grupos O, NH, $O-CH_2$, $NH-CH_2$ y $NH-CH_2-CH_2$. Lo anterior puede comprobarse, por ejemplo, en la Tabla II que aparece en las páginas 175 a 181 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.
- De acuerdo a la información revelada en el numeral 4 del presente memorial, los compuestos enseñados en la solicitud de patente en cuestión tienen una actividad biológica marcadamente selectiva por los receptores V_{1a} y/o V_{1b} ó OT, esto es, muestran una actividad diferente a la mostrada por los compuestos enseñados por las anterioridades **D1** y **D2**, lo cual de ninguna manera hubiera podido ser predecido por una persona versada en la materia.

En vista de lo anteriormente planteado, me permito manifestar que la materia revelada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta **un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de éstos**, cumpliendo de esta manera con las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Adicionalmente a lo planteado hasta el momento, considero de gran importancia resaltar que los documentos WO9518105 (**D1**) y GB 2326639 (**D2**) fueron citados en el Reporte de Búsqueda Internacional realizado a la invención en cuestión (documento

anexo al presente memorial)); sin embargo, en dicho reporte se concluyó que los documentos **D1** y **D2** únicamente hacen parte del estado general del arte en cuestión, **pero no resultan relevantes a la hora de analizar la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial de la presente solicitud de patente.**

En conexión con lo anterior, también me permito hacer notar al señor Examinador que en el Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado a la presente solicitud se concluyó que la materia aquí revelada cumple a cabalidad con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, lo cual resulta ser un claro indicio de la efectiva patentabilidad de la presente invención.

7. CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA

Finalmente, atentamente me permito resaltar que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 419 150 B1 (documento anexo al presente memorial), siendo este un hecho más que relevante para ilustrar que la materia revelada mediante la presente invención sí cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decisión Andina 486.

8. CONCLUSIÓN

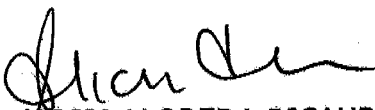
En resumen, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar la claridad y el evidente nivel inventivo que caracterizan a la presente solicitud, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08 - 38,910 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 4 reivindicaciones y reemplaza al documento originalmente presentado;
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 419 150 B1; y
- (iv) Copia del Reporte de Búsqueda y del Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado a la solicitud de patente en cuestión.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

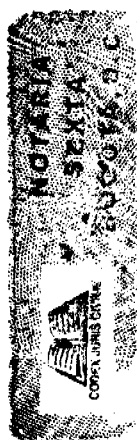
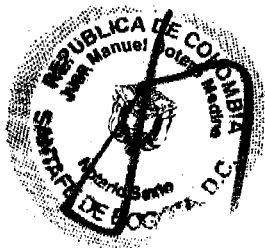

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **12 MAY 2008**
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
Ricaurte

quien (as) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC N° 39690.713
TP N° 53215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaqué



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002002- -00009-0000

Fecha: 2008-05-21 16:20:19

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 38,910
FECHA : MAYO 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574682	15/05/2008	1,180,000.00

***** CONCEPTO *****

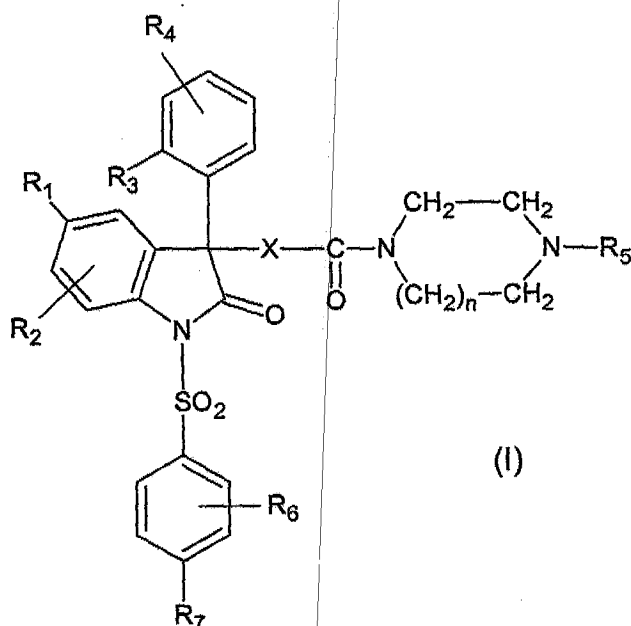
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque:

- n es 1 ó 2;
- X representa un grupo $-CH_2-$; $-O-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;
- R_1 representa un átomo de cloro o un radical metilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, o está en posición -6- del indol-2-ona y representa un átomo de cloro, un radical metilo, un radical metoxi o un radical trifluorometilo;
- R_3 representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, un radical metoxi, un radical etoxi, un radical isopropoxi, un radical trifluorometilo o un radical trifluorometoxi;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi;
- R_5 representa un 2-piridinilo, un 3-piridinilo, un 4-piridinilo, un 2-pirimidinilo, un 2-pirazinilo, un 3-piridazinilo ó un 1,3-tiazol-2-ilo;
- R_6 está en posición -2- del fenilo y representa un

radical metoxi; y,

- R₇ representa un radical metoxi; así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

2. Un compuesto caracterizado porque se elige entre:

- 5-cloro-3-(2-etoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 5-cloro-3-(2-isopropoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
- 4-(2-piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;
- 4-(4-piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;
- N-[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- N-[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(3-piridinil)piperazina-1-carboxamida;
- N-[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)homopiperazina-1-carboxamida;
- 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-

metoxifenil)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]propil]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5,6-dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

- 4-(4-Piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metoxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- N-[5-cloro-3-(2-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(2-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- N-[5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- N-[6-Cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-piridinil)piperazina-1-carboxamida;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5,6-Dicloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-

fluorofenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-3-[(2,3-dimetoxifenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(3-piridinil)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(4-piridinil)-1-homopiperazn]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 5-Cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-isopropoxifenil)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)-1-piperazinil]etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

- 4-(3-piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

- 4-(4-piridinil)-1-piperazincarboxilato de 5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo;

en forma de isómeros ópticamente puros o en forma de mezcla, así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o hidratos.

3. Un medicamento caracterizado porque está constituido por un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, o por una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, uno de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende como principio activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 o una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos, de sus solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

04 002 002
37

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 1 419 150 B1

(12) FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

- (45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:
27.04.2005 Bulletin 2005/17

(21) Numéro de dépôt: 02774822.7

(22) Date de dépôt: 15.07.2002
- (51) Int Cl.7: C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/12, A61K 31/496, A61P 13/00

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2002/002500

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2003/008407 (30.01.2003 Gazette 2003/05)

(54) DERIVES DE 1-PHENYLSULFONYL-1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
PHENYLSULFONYL-1,3-DIHYDRO-2H-INDOL-2-ON DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN THERAPEUTISCHE VERWENDUNG
PHENYLSULFONYL-1,3-DIHYDRO-2H-INDOLE-2-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USE

- (84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 17.07.2001 FR 0110359

(43) Date de publication de la demande:
19.05.2004 Bulletin 2004/21

(73) Titulaire: Sanofi-Aventis
75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• DI MALTA, Alain
F-34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR)
• GARCIA, Georges
F-34110 Frontignan (FR)
- ROUX, Richard
F-34570 Vallières (FR)
• SCHOENTJES, Bruno
76230 Bois-Guillaume (FR)
• SERRADEIL-LE GAL, Claudine
F-31750 Escalquens (FR)
• TONNERRE, Bernard
F-34570 Vallières (FR)
• WAGNON, Jean
F-34070 Montpellier (FR)

(74) Mandataire: Varady, Peter et al
Sanofi-Aventis
174 avenue de France
75013 Paris (FR)

(56) Documents cités:
WO-A-95/18105 GB-A- 2 326 639

EP 1 419 150 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

- 5



20

- 25**

- 30

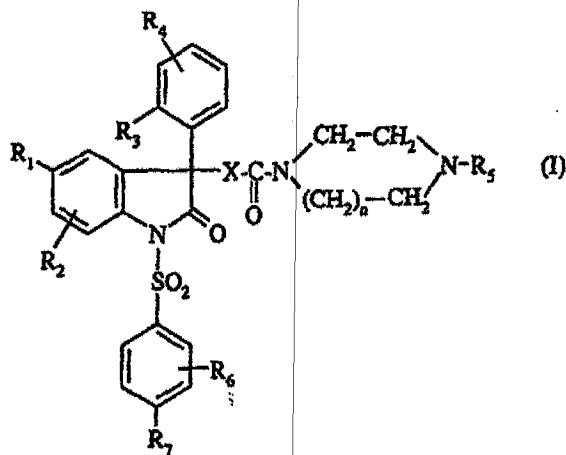
- 35

40

- 45

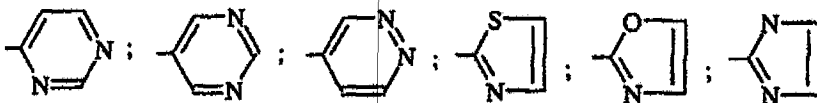
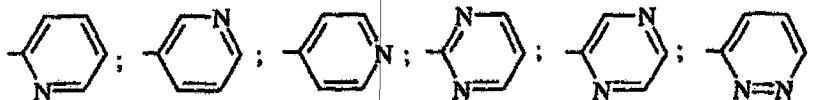
50

55



in which:

- n is 1 or 2;
- X represents a group -CH₂-, -O-, -NH-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-;
- R₁ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy;
- R₂ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl; a (C₁-C₄)alkoxy; a trifluoromethyl radical;
- R₃ represents a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy; a trifluoromethyl radical; a trifluoromethoxy radical;
- R₄ represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C₁-C₃)alkyl; a (C₁-C₃)alkoxy;
- R₅ represents a radical chosen from:



- R₆ represents a (C₁-C₄)alkoxy;
- R₇ represents a (C₁-C₄)alkoxy;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, the solvates thereof and/or the hydrates thereof.

2. Compound according to Claim 1, in which:

- n and X are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1;
- R₁ represents a chlorine atom or a methyl radical;
- R₂ represents a hydrogen atom or is in position -6 of the indol-2-one and represents a chlorine atom, a methyl radical, a methoxy radical or a trifluoromethyl radical;
- R₃ represents a chlorine atom, a fluorine atom, a methoxy radical, an ethoxy radical, an isopropoxy radical, a trifluoromethyl radical or a trifluoromethoxy radical;
- R₄ represents a hydrogen atom or a methoxy radical;
- R₅ represents a 2-pyridyl, a 3-pyridyl, a 4-pyridyl, a 2-pyrimidinyl, a 2-pyrazinyl, a 3-pyridazinyl or a 1,3-thiazol-2-yl;

- R₆ is in position -2 of the phenyl and represents a methoxy radical;
- R₇ represents a methoxy radical; and also the salts thereof with mineral or organic acids, and the solvates and/or hydrates thereof.

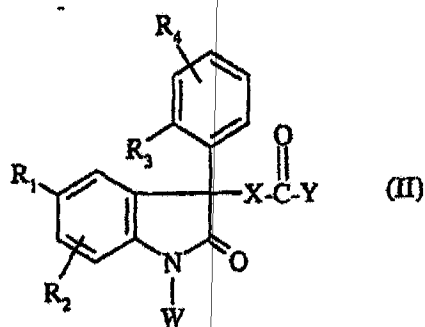
5 3. Compound chosen from:

- 5-chloro-3-(2-ethoxyphenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-3-(2-isopropoxyphenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 10 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(2-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 15 - N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)homopiperazine-1-carboxamide;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(3-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- 20 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-3-[[3-oxo-3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5,6-dichloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 25 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-6-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 30 - N-[5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(2-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- N-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- 35 - N-[6-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-(4-pyridyl)piperazine-1-carboxamide;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-fluorophenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5,6-dichloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-fluorophenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 40 - 5-chloro-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-[2-oxo-2-[4-(4-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-ethoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(3-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 45 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(3-pyridyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-isopropoxyphenyl)-3-[2-oxo-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one;
- 50 - 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(3-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulphonyl]-3-(2-ethoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl 4-(4-pyridyl)-1-piperazinecarboxylate;

55

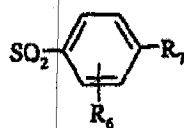
in the form of optically pure isomers or in the form of a mixture, and also the salts thereof with mineral or organic acids, and the solvates and/or hydrates thereof.

4. Process for preparing the compounds of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:
a compound of formula:



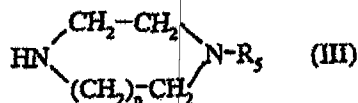
in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and X are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, and:

- 20
- Y represents a hydroxyl or a chlorine atom when X represents a group $-CH_2-$; $-OCH_2-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;
 - or Y represents a phenoxy when X represents a group $-O-$; $-NH-$;
 - W represents a hydrogen atom when X represents a group $-CH_2-$; $-OCH_2-$;
 - or W represents a group
- 25



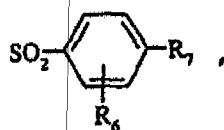
in which R_6 and R_7 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 when X represents a group $-O-$; $-NH-$; $-NH-CH_2-$; $-NH-CH_2-CH_2-$;

is reacted with a compound of formula:



in which n and R_5 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1;

- 45
- when W represents a group

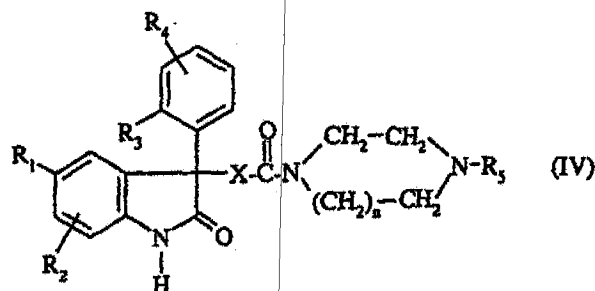


to give the expected compound of formula (I);

- 55
- or, when W represents a hydrogen atom, the compound thus obtained of formula:

5

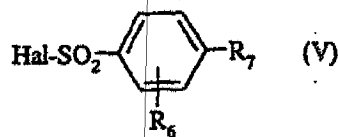
10



15

is reacted, in the presence of a base, with a sulphonyl halide of formula:

20

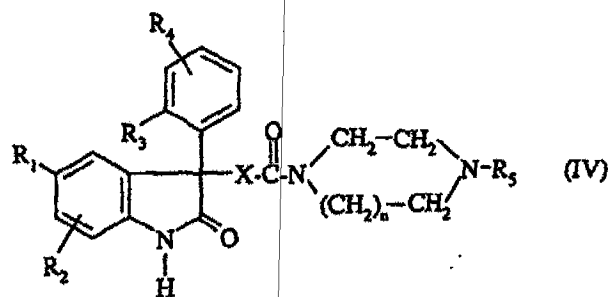


in which R6 and R7 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 and Hal represents a halogen atom.

25

5. Compound of formula:

30



35

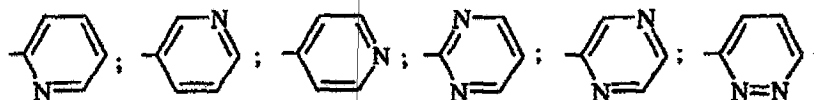
40

in which:

45

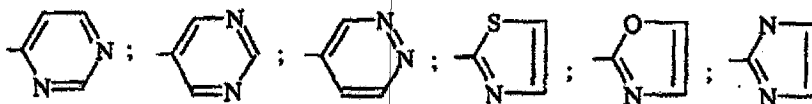
- n is 1 or 2;
- X represents a group -CH2-; -O-CH2-;
- R1 represents a halogen atom; a (C1-C4)alkyl; a (C1-C4)alkoxy;
- R2 represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C1-C4)alkyl; a (C1-C4)alkoxy; a trifluoromethyl radical;
- R3 represents a halogen atom; a (C1-C3)alkyl; a (C1-C3)alkoxy; a trifluoromethyl radical; a trifluoromethoxy radical;
- R4 represents a hydrogen atom; a halogen atom; a (C1-C3)alkyl; a (C1-C3)alkoxy;
- R5 represents a radical chosen from:

50



55

343



and also the salts thereof with mineral or organic acids, in the form of optically pure isomers or in the form of a mixture.

10 6. Medicinal product, **characterized in that** it consists of a compound according to any one of Claims 1 to 3, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof with mineral or organic acids, and of a pharmaceutically acceptable solvate and/or hydrate thereof.

15 7. Pharmaceutical composition, **characterized in that** it comprises, as active principle, a compound according to any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with mineral or organic acids, and a pharmaceutically acceptable solvate and/or hydrate thereof, and also one or more pharmaceutically acceptable excipients.

20 8. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 3, of pharmaceutically acceptable salts thereof with mineral or organic acids, and of pharmaceutically acceptable solvates and/or hydrates thereof, for the preparation of medicinal products for treating cardiovascular conditions, stress, anxiety, depression, obsessive compulsive disorder, panic attacks, complaints of the renal system, complaints of the gastric system, small-cell lung cancers, obesity, type II diabetes, insulin resistance, hypertriglyceridaemia, atherosclerosis, Cushing's syndrome, dysmenorrhoea and premature labour.

02-002.002 344

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/FR 02/02500

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D401/12 A61K31/404 A61P5/00 C07D401/14 C07D403/12

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 95 18105 A (SANOFI) Julio 6, 1995 (1995-07-06) citado en la solicitud reivindicaciones	1, 6, 7
A	GB 2 326 639 A (MERCK & CO., INC.) Diciembre 30, 1998 (1998-12-30) Reivindicaciones 1,7,8	1, 6, 7

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de Enero de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

10/02/2003

Nombre y dirección de correo de 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

Funcionario autorizado

Van Bijlen, H

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/02500

Documentos de Patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de Patentes	Fecha de Publicación
WO 9518105 A	06-07-1995	FR 2714378 A1 AT 213727 T DE 69429984 D1 DE 69429984 T2 DK 687251 T3 EP 0687251 A1 ES 2173172 T3 WO 9518105 A1 JP 3263081 B2 JP 8507092 T PT 687251 T US 5594023 A US 5773612 A	30-06-1995 15-03-2002 04-04-2002 17-10-2002 03-06-2002 20-12-1995 16-10-2002 06-07-1995 04-03-2002 30-07-1996 30-08-2002 14-01-1997 30-06-1998
GB 2326639 A	30-12-1998	US 5968938 A	19-10-1999

04-002002
346

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0024/DM	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/02500	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.07.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12		
Solicitante SANOFL-SYNTHELABO et al.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 13.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 14.04.2003	
Nombre y dirección de correo de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 239 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Rudolf, M Tel. No. +49 89 2399 8604	

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, Páginas:

1-105 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-8 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, páginas:

PRELIMINAR INTERNACIONAL

248

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

1. Afirmación

No: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones

- Forma PCT/IPEA/409 (Casilla I-VII, Hoja 2) (Julio 1998)

349

PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA SEPARADA

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 95 18105 A (SANOFI) 6 de julio de 1995 (1995-07-06) mencionado en la solicitud

D2: GB-A-2 326 639 (MERCK & CO., INC.) 30 de diciembre de 1998 (1998-12-30)

2. El documento D1, que se considera como siendo el estado de la técnica más cercano, describe derivados de 1,3-dihidroindol-2-onas que tienen afinidad con los receptores de la vasopresina. Los compuestos de D1 se diferencian de los compuestos reivindicados en el presente caso debido a la ausencia de un grupo carboxamido cíclico (ver D1, fórmula (I), que sustituyen R_4). Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-5 es nuevo y no puede ser considerado como evidente, teniendo en cuenta D1 y D2.

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

Radicación No. 04-002002

Clasificación Internacional (IPC): C07D 401/12

Concepto Técnico No. 01968

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR02/02500

Fecha de Presentación Internal. 15 de Julio de 2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 63 a 258 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 34 a 52 como se radicó inicialmente
Folios 259 a 268 modificadas
Folios 332 a 336 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 01
17 de julio de 2001, Francia, 01/10,359
- 1.4. Respuesta del Solicitante: Folios: 318 a 349

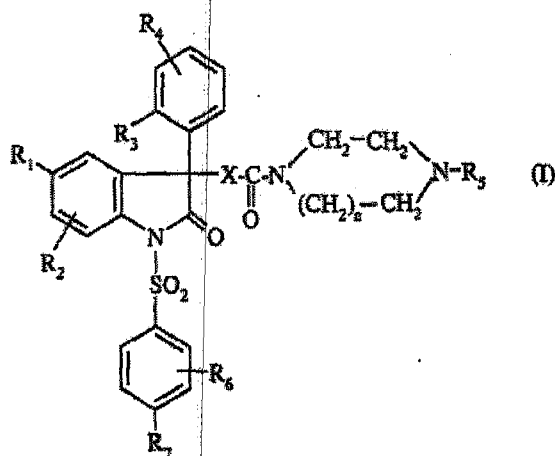
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 17 de Julio de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"DERIVADOS DE 1-FENILSULFONIL-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"**
Folio 1

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en derivados de 1-fenilsulfonil-1,3dihidro-2H-indol-2-ona, sus sales de adición con ácidos o sales orgánicas, sus solvatos y/o hidratos y sus composiciones farmacéuticas:



Reivindicaciones 1-2: Un compuesto de fórmula I

Reivindicación 3: Medicamento

Reivindicación 4: Composición farmacéutica

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles afines y selectivos por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y además su afinidad por los receptores V1a.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, y sus composiciones farmacéuticas

• **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):**

A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/503, A61K31/506, A61K31/55

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- El solicitante anexa datos comparativos con los compuestos previamente divulgados demostrando su aporte al estado de la técnica, y su efecto superior en su afinidad y selectividad por los receptores por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y su afinidad por los receptores V1a.
- La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante se encuentra suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

5. Determinación del Estado de la Técnica

- La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 17 de julio de 2001

- Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 17/07/01, no se encontraron documentos que presenten los compuestos de la solicitud presentada con afinidad y selectividad por los receptores por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y su afinidad por los receptores V1a.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo.
- La solicitud presentada posee nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486.

El problema técnico objetivo de esta solicitud como es la de obtener compuestos derivados de 1-fenilsulfonil-1,3dihidro-2H-indol-2-ona afines y selectivos por los receptores V1b arginina-vasopresina y/o por los receptores ocitocina y afinidad por los receptores V1a queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando el efecto superior de los compuestos, por lo tanto tiene nivel inventivo.

8. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 4 (folios: ~~352~~ **332 a 336**).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 01968	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---