

CAVELIER

ABOGAT

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTA 8, CC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-020066-00004-0000

Fecha 2008-08-13 17:31:40 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 17

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04020066
Asunto : Solicitud patente para: TIENO [2,3-D]
PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD AGONISTA LH Y FSH
COMBINADAS
Solicitante : N.V. ORGANON
Fecha solicitud: 2004-03-04

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 3973 notificado por fijación en lista del 14 de Marzo de 2008.

2. Mediante oficio No. 3973 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Descripción

De acuerdo con su Despacho, dentro de la descripción se encontró falta de sustento por las siguientes razones:

Respecto a "los métodos para determinar la unión del receptor así como también los ensayos *in vivo* e *in vitro* para determinar la actividad biológica de las gonadotrofinas son bien conocidos. En general, el receptor expresado es puesto en contacto con el compuesto a ser ensayado y la unión o estimulación o inhibición de una respuesta

funcional se mide", el Examinador considera que no existen datos comparativos con el estado del arte que indiquen realmente el salto inventivo dado por dichos compuestos. De la misma manera, el Examinador indica que no se encuentran las respectivas estructuras de los compuestos que se desean proteger con sus nombres respectivos. Por último, se solicita aclarar la explicación "En promedio 10 a 15 animales fueron ensayados. El número promedio de óvulos contados fue 8 con la excepción del compuesto del ejemplo 17 (el cual dio 0,4)".

2.2 Reivindicaciones

Para las diferentes reivindicaciones, el Examinador mencionó lo siguiente:

- Reivindicaciones 1 a 6: se considera que los compuestos reivindicados no están completamente soportados en la descripción, debido a que sólo se presentan resultados de actividad farmacológica para 26 de éstos.
- Reivindicación 7: el compuesto de fórmula (I) se define por su uso y no por su componentes inequívocamente definidos.
- Reivindicación 1: Las palabras y/o expresiones "un enlace" y "opcionalmente" no son concisas.

2.3 Excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

Por una parte se señala que la reivindicación 10 reclama un método de tratamiento, por lo que no es patentable. Por otra parte, se señala la reivindicación 9 que reclama uso y por lo tanto, tampoco es patentable.

2.4 Nivel inventivo

Para este requisito, el Examinador consideró que el documento D1: WO00/61586 (Bycyclic heteroaromatic compounds useful as LH agonists) podría afectar la patentabilidad de la presente invención, por cuanto

revela compuestos de la fórmula (I) que son heteroaromáticos bicíclicos que incluyen la Tieno[2,3-d]pirimidina.

Según el Examinador, la única diferencia de la presente invención con D1 son algunos sustituyentes que están sugeridos y unidos al átomo de nitrógeno de la molécula de glicina presente en el compuesto de la fórmula (I) y esto no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que un técnico versado en la materia podría llegar a los compuestos reivindicados a partir de D1.

3. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

3.1 Descripción

Con respecto a lo que el Examinador considera falta de sustento por ausencia de datos que indiquen el salto cualitativo, se desea hacer notar que los resultados de los ensayos del receptor (LH y FSH) para los compuestos a los que se refiere el Examinador, están indicados en la tabla 1. Los compuestos que no son activos tienen un EC50 mayor a 10^{-05} . Esto indica que los compuestos son agonistas FSH muy potentes (Ver también página 27 de la descripción, líneas 8-13) y por lo tanto, poseen un salto cualitativo sobre el arte previo.

Con relación a la no-inclusión de las estructuras de los compuestos que se desean proteger, se indica que éstas no son necesarias. Cada compuesto está identificado de una manera uniforme por un nombre científico comúnmente utilizado (fácilmente identificado por un técnico versado en la materia). De acuerdo con esto, no existe duda alguna sobre la naturaleza de cada uno de los compuestos. Adicionalmente, se provee una descripción general de la síntesis, así como para cada ejemplo, se muestra una descripción específica de su síntesis y la estructura general está dada por la reivindicación 1.

Por último se aclara que la explicación "En promedio 10 a 15 animales fueron ensayados. El número promedio de óvulos contados fue 8 con la excepción del compuesto del ejemplo 17 (el cual dio 0,4)", hace referencia a un experimento que describe los resultados de la actividad *in vivo* para cuatro de los compuestos agonísticos de FSH. Para cada compuesto 10-15 animales fueron ensayados, es decir, el compuesto fue administrado a estos animales. Tal como se indica en la introducción de la solicitud, FSH induce la ovulación. Los compuestos activos pueden ser probados por el conteo de número de óvulos que se originan tras el tratamiento FSH. El número promedio por animal es de 8 óvulos, con la excepción del ejemplo 17. Aparentemente, este compuesto induce el desarrollo de los óvulos sólo para 1 o 2 animales (lo que explica el número de 0,4). Esto podría ser por ejemplo, 4 óvulos en 10 animales.

De acuerdo con los argumentos presentados y las aclaraciones, consideramos que se deben tener por superadas todas las objeciones para la descripción.

3.2 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.

Respecto al pliego reivindicatorio originalmente presentado, las modificaciones son las siguientes:

- Las reivindicaciones 7, 9 y 10 fueron eliminadas con el objeto de superar las objeciones relacionadas con éstas.
- De acuerdo con lo anterior, la anterior reivindicación 8 es ahora la número 7.

- Se presenta una nueva reivindicación 8 que define inequívocamente los compuestos ejemplificados, enteramente soportados por la tabla 1 de la descripción.

Aclaraciones sobre las reivindicaciones

El Examinador ha considerado que los compuestos definidos por las reivindicaciones 1 a 6 brindan un número alto de compuestos y que sin embargo, sólo se ejemplifican 26. Se hace notar que la fórmula (I) es una reivindicación normal tipo Markush, cuya patentabilidad es aceptada de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, mientras esté suficientemente soportada por la descripción. Dado que la fórmula no es injustificadamente amplia y está ejemplificada por 26 ejemplos sobre todo el rango, se considera que la objeción relacionada con éstas reivindicaciones no tiene fundamento.

Por otra parte, no consideramos que el término "opcionalmente" afecte la falta de concisión. Este término simplemente implica que los sustituyentes pueden presentarse, pero que no necesitan estar presentes. Como consecuencia de esto, la amplitud de la reivindicación no debería verse afectada ya que los sustituyentes son muy limitados y son además sustituyentes normales que serían fácilmente escogidos por un técnico versado en la materia, además de estar soportados por los ejemplos. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los elementos en la parte caracterizante de una reivindicación que se indiquen como opcionales no pueden hacer parte de la comparación que debe efectuarse entre la invención y el estado del arte, por lo cual el mismo no puede afectar la concisión y/o claridad de la invención.

El término "enlace" simplemente significa que el grupo R1 está directamente enlazado al anillo. De acuerdo con esto A no está presente.

Teniendo en cuenta entonces las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio y las aclaraciones, consideramos se han superado todas las objeciones presentadas sobre las reivindicaciones.

3.3 Excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

Tal como se indicó en el anterior numeral de este memorial, las reivindicaciones 9 y 10 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, por lo que se superan las objeciones relacionadas con tratamientos terapéuticos y usos.

3.4 Nivel inventivo

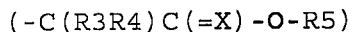
De acuerdo con el Manual Andino de Patentes que establece "La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".

Para la presente invención, el problema técnico a resolver reside en proveer derivados específicos de tieno[2,3-d]pirimidina, que demuestren mayor actividad agonista LH respecto a los derivados de tieno[2,3-d]pirimidina conocidos en el arte. Dichos compuestos son útiles en el control de la fertilidad.

El estado de la técnica más cercano, representado por D1, revela una amplia familia de compuestos heteroaromáticos bicíclicos, es decir derivados de tieno[1,3-d]pirimidina, los cuales difieren de los presentes compuestos en el carácter de los sustituyentes, los cuales están unidos al átomo de nitrógeno del grupo funcional glicinil. De acuerdo a la combinación de las definiciones de los sustituyentes dadas en la página 3, líneas 9-21 de D1, solamente los grupos alquilo, que no

219
219

son adicionalmente sustituidos, se unen al átomo de nitrógeno del grupo funcional glicinil, mientras que un átomo de oxígeno está siempre presente en un sustituyente alquilo unido al átomo de nitrógeno del grupo funcional glicinil para los compuestos de esta invención:



El problema indicado arriba es resuelto por la provisión de tieno[2,3-d]pirimidinas de la fórmula general dada por la fórmula de la presente reivindicación 1. En vista de la amplia familia de compuestos de D1, la solución reside en la restricción de las definiciones amplias de los sustituyentes y en la introducción de nuevos sustituyentes adicionales sobre el átomo de nitrógeno del grupo funcional glicinil. Empezando con el compuesto del ejemplo 116 de D1, solamente una introducción a un sustituyente adicional ha sido realizada. Los resultados farmacológicos para una muestra representativa de los compuestos reclamados en esta solicitud y que tienen actividad agonística LH, son mostrados en la tabla 1 de la descripción páginas 103-107 (valores de EC₅₀). Esta muestra es considerada suficiente para la generalización hecha en la reivindicación 1. Comparando las actividades de los compuestos de D1, dados en la tabla de la página 67 (1,8 10⁻⁶-2,8 10⁻⁷, el valor para el compuesto del ejemplo 116 es 3,2 10⁻⁷) con las actividades de los compuestos de esta solicitud (7,82 10⁻⁸-2,73 10⁻⁹) puede ser claramente demostrada una mayor actividad de estos últimos. Adicionalmente, no existen enseñanzas en el arte previo que inciten al técnico versado en la materia, a modificar o restringir la amplia familia de los compuestos del estado de la técnica más cercano (D1) de la forma como ha sido realizado para la presente solicitud. La actividad agonística superior del grupo de compuestos reclamado es inesperada a la luz de D1.

De acuerdo con lo anterior D1 no es un documento a través del cual un técnico versado en la materia puede llegar de manera obvia a los compuestos acá reclamados y por tanto, este documento no es una anterioridad válida capaz de afectar su nivel inventivo.

3.5 Patente europea otorgada para la presente invención

Aunque conocemos la autonomía que tiene su Despacho para la evaluación de la patentabilidad de esta aplicación, presentamos junto con este memorial una copia de la primera página y de las reivindicaciones de la patente europea (EP 1 427 734) otorgada para esta invención y que, de acuerdo con el artículo 46 de la Decisión 486, puede ser tomada en cuenta para el examen de fondo de esta solicitud.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.
- Copia de la primera hoja y de las reivindicaciones de la patente europea EP 1 427 734.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-00299-843-007-4

COLO-11214-841-016-3

JMS\JMS\ID-128169\WPCL0299

No. M-2008-128169\JMS

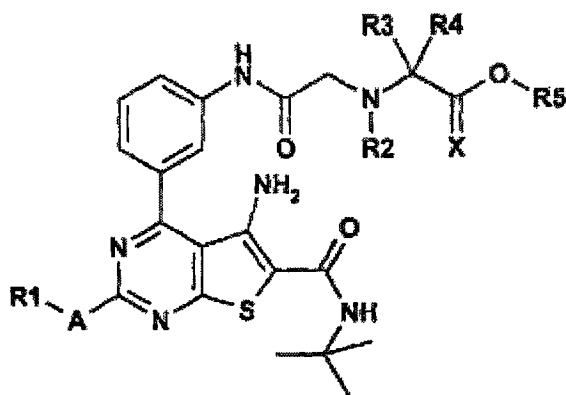
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N. V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Países Bajos Domicilio: AB Oss, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>04.020.066</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-45.886</u> Fecha: <u>9 de junio de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

202
222REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con la fórmula general (I),



(Fórmula I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en donde

10 X es O ó H,H

A es S, NH, N(R⁶), O ó un enlace;

R¹ es alquilo (C₁-C₄), alquenido (C₂-C₄), fenilo ó heteroarilo (C₂-C₅), el anillo de fenilo o heteroarilo de fenilo o heteroarilo, opcionalmente están sustituidos con uno o más del grupo de
15 sustituyentes: hidroxí, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, amino o (C₁-C₄)(d)alquilamino.

R² es H, alquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)alquilo ó hidroxí (C₂-C₄)alquilo;

20 R³ y R⁴ pueden ser independientemente seleccionados de H, alquilo (C₁-C₄) e hidroxí (C₁-C₄)alquilo;

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₄), y

R⁶ puede ser seleccionado de los mismos grupos que se describen para R¹.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es H,H.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R⁵ es alquilo (C₁-C₄).

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 es = a R^4 .

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde $R^3 = R^4 = H$.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^2 es alquilo (C_1-C_4).

10 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en mezcla con un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15 8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

20 5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-(1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-(metoxycarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

25 5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-(R-1-metoxycarbonil-2-metil-prop-1-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

30 5-amino-2-metiltio-4-(3-((N,N-bis-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-metiltio-4-(3-((2,3-dihidroxi-prop-1-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-metiltio-4-(3-((1,3-dihidroxi-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

35 5-amino-2-fenil-4-(3-((N-etil-N-(2 hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-fenil-4-(3-((N-(metoxycarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

40 5-amino-2-(2-furil)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-(2-furil)-4-(3-((N-(1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-(2-furil)-4-(3-((N-(metoxicarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-((N-(metoxicarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

10 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-((N,N-di-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-etilamino-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

15 5-amino-2-(N,N-dimetilamino)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-etilamino-4-(3-((N-(metoxicarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

20 5-amino-2-isopropilamino-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-alilamino-4-(3-((N-(metoxicarbonilmetil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-metoxi-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

25 5-amino-2-aliloxi-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-isopropoxi-4-(3-((N-etil-N-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

30 5-amino-2-(4-piridil)metiltio-4-(3-((N-(1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

5-amino-2-(4piridil)-4-(3-((N,N-bis-(2-metoxietil)-glicinil)-amino)-fenil)- tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo;

35

JMS\JMS\ID-128260\WPCL0299



Europäisches Patentamt

(19)

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 427 734 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
09.11.2005 Bulletin 2005/45

(51) Int Cl.7: C07D 495/04, A61K 31/505,
A61P 15/08

(21) Application number: 02797646.3

(86) International application number:
PCT/EP2002/009648

(22) Date of filing: 29.08.2002

(87) International publication number:
WO 2003/020727 (13.03.2003 Gazette 2003/11)

(54) GLYCINE-SUBSTITUTED THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES WITH COMBINED LH AND FSH
AGONISTIC ACTIVITY

GLYCINSUBSTITUIERTE THIENO[2,3-d]PYRIMIDINE MIT KOMBINierter LH- UND
FSH-AGONISTISCHER WIRKUNG

THIENO[2,3-d]PYRIMIDINES GLYCINO-SUBSTITUEES A ACTIVITE AGONISTE COMBINEE LH
ET FSH

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR

• TIMMERS, Cornelis Marius, NV ORGANON
5340 BH Oss (NL)
• KELDER, Jan, NV ORGANON
5340 BH Oss (NL)

(30) Priority: 04.09.2001 EP 01203328

(43) Date of publication of application:
16.06.2004 Bulletin 2004/25

(74) Representative:
van Wezenbeek, Petrus M.G.F. et al
N.V. Organon
P.O. Box 20
5340 BH Oss (NL)

(73) Proprietor: Akzo Nobel N.V.
6824 BM Arnhem (NL)

(56) References cited:
WO-A-00/61586

(72) Inventors:
• HANSSEN, Robert Gerard Jules Marie,
NV ORGANON
5340 BH Oss (NL)

EP 1 427 734 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 427 734 B1

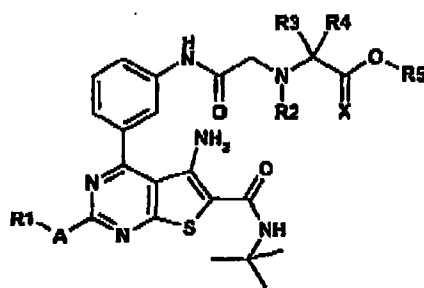
Table 1 (continued)

	name	example	LH EC50 (M)	FSH EC50 (M)
5	tert-Butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((1,3-dihydroxyprop-2-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	8	2.64E-08	1.00E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-phenyl-4-(3-((N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	9	4.82E-09	6.06E-07
10	tert-Butyl 5-amino-2-phenyl-4-(3-(N-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	10	1.01E-08	2.48E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-((N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	11	4.00E-09	6.16E-07
15	tert-Butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-(N-(1-hydroxy-2-methyl-prop-2-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	12	1.18E-08	2.97E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-(N-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	13	1.21 E-08	2.55E-06
20	tert-Butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	14	5.28E-09	1.44E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((N-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	15	1.82E-08	3.21 E-06
25	tert-Butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((N,N-di-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	16	2.13E-08	6.81 E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-ethylamino-4-(3-((N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	17	1.04E-08	1.25E-06
30	tert-Butyl 5-amino-2-(N,N-dimethylamino)-4-(3-((N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	18	1.45E-08	1.63E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-ethylamino-4-(3-((N-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	19	2.29E-08	2.30E-06
35	tert-Butyl 5-amino-2-isopropylamino-4-(3-((N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	20	4.24E-08	2.95E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-allylamino-4-(3-((N-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	21	5.70E-08	5.60E-07
40	tert-Butyl 5-amino-2-methoxy-4-(3-((N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	22	1.16E-08	9.53E-07
	tert-Butyl 5-amino-2-allyloxy-4-(3-((N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	23	3.68E-08	1.74E-06
45	tert-Butyl 5-amino-2-isopropoxy-4-(3-((N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	24	7.82E-08	2.51 E-06
	tert-Butyl 5-amino-2-(4-pyridyl)-4-(3-((N-(1-hydroxy-2-methyl-prop-2-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	25	3.47E-08	4.00E-07
50	tert-Butyl 5-amino-2-(4-pyridyl)-4-(3-((N,N-bis-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide	26	3.82E-08	1.23E-06

Claims

1. A thieno[2,3-d]pyrimidine derivative according to general formula I,

EP 1 427 734 B1



(Formula I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X is O or H,H

A is S, NH, N(R⁶), O or a bond;

R¹ is (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, phenyl or (2-5C)heteroaryl, the phenyl or heteroaryl ring optionally being substituted with one or more of the group of substituents: hydroxy, halogen, nitro, trifluoromethyl, cyano, amino or (1-4C)(di)alkylamino.

R² is H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(2-4C)alkyl or hydroxy(2-4C)alkyl;

R³ and R⁴ can be independently selected from H, (1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

R⁵ is H or (1-4C)alkyl, and

R⁶ can be selected from the same groups as described for R¹, or *tert*-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-glyciny)-amino)-phenyl-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide.

2. The compound according to claim 1 wherein X is H,H.

3. The compound according to claims 1 or 2 wherein R⁶ is (1-4C)alkyl.

4. The compound according to claims 1-3 wherein R³ = R⁴.

5. The compound according to claims 1-4 wherein R³ = R⁴ = H.

6. The compound according to claims 1-5 wherein R² is (1-4C)alkyl.

7. A compound according to claim 1 selected from:

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N*-(1-hydroxy-2-methyl-prop-2-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N*-(*R*-1-methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((*N,N*-bis-(2-methoxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-methylthio-4-(3-((1,3-dihydroxyprop-2-yl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-phenyl-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

tert-butyl 5-amino-2-phenyl-4-(3-((*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glyciny)-amino)-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide;

EP 1 427 734 B1

- tert*-butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-((*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-(*N*-(1-hydroxy-2-methyl-prop-2-yl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
5 *tert*-butyl 5-amino-2-(2-furyl)-4-(3-(*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
10 *tert*-butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-(2-thienyl)-4-(3-((*N,N*-di-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-ethylamino-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
15 *tert*-butyl 5-amino-2-(*N,N*-dimethylamino)-4-(3-((*N*-methyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-ethylamino-4-(3-((*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
20 *tert*-butyl 5-amino-2-isopropylamino-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-allylamino-4-(3-((*N*-(methoxycarbonylmethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
25 *tert*-butyl 5-amino-2-methoxy-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-allyloxy-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
30 *tert*-butyl 5-amino-2-isopropoxy-4-(3-((*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
tert-butyl 5-amino-2-(4-pyridyl)-4-(3-((*N*-(1-hydroxy-2-methyl-prop-2-yl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
35 *tert*-butyl 5-amino-2-(4-pyridyl)-4-(3-(*N,N*-bis-(2-methoxyethyl)-glycyl)- amino)-phenyl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide;
8. The compound according to claims 1-7 for use in therapy. 35
9. A pharmaceutical composition comprising a thieno[2,3-*d*]pyrimidine compound according to claims 1-7 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable auxiliary. 35
10. Use of thieno[2,3-*d*]pyrimidine compounds according to claims 1-7 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for the manufacture of a medicament for the control of fertility. 40

Patentansprüche

- 45 1. Thieno[2,3-*d*]Pyrimidin Derivat nach der allgemeinen Formel I, 45
- 50
- 55

229
229

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-020066- -00004-0000

Fecha 2008-06-13 17:31:40 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 45,886
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

***** 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 : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 00299-843-007-4

230

230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicaci3n	04 - 020066
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	10745
	Folios	4

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

V3a Nacional	☐
--------------	--------------------------

V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐	Cap. II	☒
-------------------------	-------------------------------------	--------	--------------------------	---------	-------------------------------------

No. Sol. Internacional	PCT/EP02/09648
Fecha de Presentaci3n Internal.	Agosto 29 de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripci3n: Folios: 64 a 170 como se radic3 inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 171 a 173 como se radic3 inicialmente
Folios: 222 a 224 modificadas

1.3. Prioridad: EP No. 01203328.8 del 04 de Septiembre de 2001

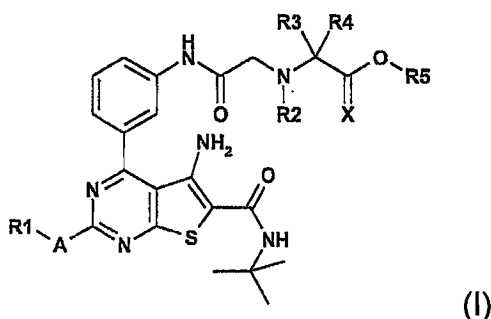
1.4 Respuesta del solicitante: Folios: 213 a 229

2. Objeto de la invenci3n

- T3tulo de la solicitud: "TIENO [2,3-D] PIRIMIDINAS GLICINA-SUSTITUIDAS CON ACTIVIDAD AGONISTA LH Y FSH COMBINADAS"

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

- **Reivindicaciones de la 1 a la 6 y 8:** Un derivado de tieno[2,3-d]pirimidina de acuerdo con la fórmula general (I):



- **Reivindicación 7:** Una composición farmacéutica.

El **problema planteado en esta solicitud es la necesidad** de encontrar derivados específicos de tieno[2,3-d] pirimidina, que demuestran mayor actividad agonista LH respecto a los derivados ya conocidos en el estado del arte. Dichos compuestos son útiles en el control de la fertilidad.

Para **solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta** nuevos derivados de tieno[2,3-d] pirimidina de acuerdo con la fórmula general (I) y composiciones farmacéuticas de los mismos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/505 y A61K 31/519**

3. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.
- El solicitante hace algunas aclaraciones de acuerdo a lo solicitado en el primer Artículo 45; estas son:
 - ✓ Con base a los argumentos presentados en lo relacionado a las objeciones del capítulo descriptivo, se dan por superadas las mismas.
 - ✓ Se acepta la argumentación a través de la comparación de los datos, solicitud vs. Estado del arte documento D1 en folio 219; en los que se ve demostrada una mayor actividad de los compuestos de la solicitud.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Título

El título de la presente solicitud debería ser específico al objeto de la invención y con base a lo que se quiere proteger en el capítulo reivindicatorio.

4.1. **Reivindicaciones** (artículo 30 D 486)

- Las **Reivindicaciones** de la 1 a la 6: en éstas, se pretende proteger un compuesto de fórmula (I), realizadas las sustituciones de los radicales **R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶** y **A**, se encuentran diversidad de grupos, sustituidos y no sustituidos; los compuestos resultantes de la formula (I) no están definiendo inequívocamente el alcance de la invención y si están ampliando el número de compuestos posibles, reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I). De igual manera, al verificar los radicales **R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶** y **A**, con respecto a las posibilidades por usted presentadas a través de los ejemplos, me permito relacionar lo que soporta a través de estos veintiséis (26) ejemplos:

RADICAL	SOPORTE EN LAS ESTRUCTURAS PRESENTADAS				
R ¹	Alquilo C1-4	Alquenilo C2-4	Fenilo	tienil, furil, piridil	
R ²	H	Alquilo C1-4			
R ³	H				
R ⁴	H				
R ⁵	Alquilo				
X	O	H	H,H		
A	S	NH	NR ⁶ donde R ⁶ =R ¹	O	Enlace

- En la **Reivindicación 1**:
 - ✓ La palabra y/o expresión: “opcionalmente; no es concisa; por tanto no permite delimitar allí la materia a proteger ya que los sustituyentes a que hace referencia deben corresponder de manera inequívoca a los compuestos que la solicitud desea proteger.
 - ✓ No define de manera inequívoca cuales son los heteroatomos ni los heteroarilos con base a los ejemplos presentados.
- En la **Reivindicación 8**: los siguientes compuestos en ésta listados, no se encuentran dentro del alcance de la invención; ya que no están dentro de las definiciones dadas para los compuestos de fórmula (I). Estos son:

En el Folio 223:

- ✓ 5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-metiltio-4-(3-((N-(1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-metiltio-4-(3-((2,3-dihidroxi-prop-1-il)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-metiltio-4-(3-((1,3-dihidroxi--prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-fenil-4-(3-((N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-(2-furil)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo

En el Folio 224:

- ✓ 5-amino-2-(2-furil)-4-(3-((N- (1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-(N,N-dimetilamino)-4-(3-((N-metil-N-(2-hidroxietil)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo
- ✓ 5-amino-2-(4-piridil)metiltio-4-(3-((N-(1-hidroxi-2-metil-prop-2-il)-glicinil)-amino)-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida de terc-butilo

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.

5. Conclusión:

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
22 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2090	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---