

284
284

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-056454- -00007-0000

Sección: PATENTES DE INVENCION Dep. 2020 NULCREACIONE
TOM II PATENTELIYB Lva. 3/9 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA AL OFICIO Fotos 14

Ref: Expediente No. 04-056.454

Solicitud de patente de invención titulada: "DICETOPIPERACINAS
SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Nuestra Ref.: P2004/000084

RESPUESTA AL OFICIO No.8347, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 208,

DE FECHA 27 DE JUNIO DE 2008

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1	Se dirige a compuestos de Formula I, donde R ¹ se limita a cicloalquilo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, fusionado a un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

285
285

Reivindicación original	Modificaciones
11	Dependiente de la Reivindicación 1
13	Eliminada.
14 y 15	Nuevas Reivindicaciones 13 y 14, dependientes de la Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 13 no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la nueva Reivindicación 1 se dirige a compuestos de Formula I y no a métodos de tratamiento como anteriormente se leía.

3. a- El Examinador establece que la patente WO99/45549 (D1) afecta la novedad de la presente invención, en particular de los compuestos de la Reivindicación 11.

b- i) En primer lugar, debo anotar que la nueva Reivindicación 11 se dirige a compuestos de Formula I, en donde el sustituyente R¹ ha sido limitado a un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, el cual se encuentra fusionado a un anillo de benceno opcionalmente sustituido. D1, por su parte, revela únicamente compuestos en los que R¹ puede ser aralquilo o cicloalquilo.

En este punto es importante recordar que para poder fundar una objeción por novedad, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ El Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

Teniendo en cuenta que D1 no revela o siquiera sugiere el empleo del sustituyente R¹ tal y como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, resulta evidente que la presente invención

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

286
286

no se encuentra anticipada por D1 y por lo tanto dicho documento no puede ser considerado como arte previo que afecte su novedad.

ii) Por otra parte, los compuestos de Formula I de la presente invención, además de novedosos, también son inventivos frente a D1, puesto que dicha referencia no sugiere la diferencia estructural que presentan los compuestos reivindicados a nivel del sustituyente R¹, así como tampoco provee indicios que pudiese llevar a pensar a una persona medianamente versada en la materia, que los compuestos de Formula I reivindicados serían útiles como antagonistas de oxitocina, y mucho menos que presentarían un pki entre 7 y 11, específicamente de 8,5 a 10,8 (ver página 134 de la Descripción).

iii) Igualmente es importante anotar que la búsqueda de anterioridades en el estado de la técnica, basada únicamente en la estructura molecular de los compuestos reivindicados, sin considerar también los efectos alcanzados y funcionalidad, como es por ejemplo el mecanismo de acción de un principio activo, no es representativo de la práctica realizada en el ámbito de la investigación farmacéutica. La persona versada en la técnica, con la tarea de desarrollar fármacos con actividad antagonista de oxitocina, evidentemente enfocaría su investigación en el estudio estructural de agentes en el estado de la técnica con esa actividad particular y el mecanismo de acción de interés. Por esta razón, la persona versada en la técnica jamás consideraría relevante enseñanzas previas de cómo diseñar agentes con objetivos diferentes y mecanismos de acción no relacionados, como ocurre en el presente caso respecto de la materia revelada en D1, que enseña compuestos con actividad inhibitoria de fructosa 1,6-bisfosfatasa, útiles como agentes antidiabéticos.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa, Australia, China, México, Nueva Zelanda, Rusia, Singapur y Sur África.

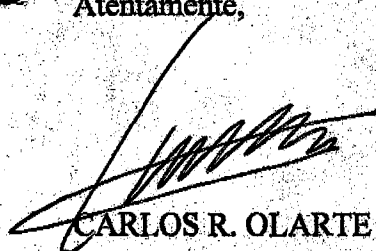
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de

287
252

patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.³ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁴

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

³ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁴ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,617
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-056454- -00007-0000

Fecha: 2008-11-05 16:07:06 Dep: 2020 NUECRLACIONI
Tip: 11 PATENTELIYII Lvs: 379 FASLNACIONALII
Act: 444 RESPULSTANLQUL Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81240762	04/11/2008	2,519,000.00

***** CONCEPTO *****

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

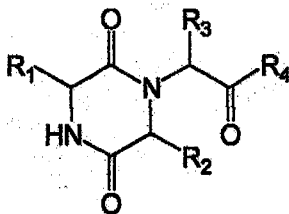
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1.- Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde: R₁ representa un grupo cicloalquilo de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, el cual está fusionado a un anillo de benceno opcionalmente sustituido; R₂ representa alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi de C₁₋₂, alquitio de C₁₋₂, di(alquil de C₁₋₂)amino o un cicloalquilo de C₃₋₆) o cicloalquilo de C₃₋₆, o un grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene un solo heteroátomo seleccionado de O, S o N, átomo de nitrógeno el cual porta un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; R₃ representa fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un sistema anular bicíclico fusionado, que contiene 9-10 miembros en el anillo, el cual puede ser un grupo carbocíclico o éste puede contener hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, y uno de los anillos fusionados es benceno; R₄ representa OH u O-alquilo de C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con alquilcarbonilo de C₁₋₄) o NR₅R₆; R₅ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con alcoxi de C₁₋₄) o cicloalquilo de C₃₋₇; R₆ representa hidrógeno, metilo, alcoxi de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄ [sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, alquilsulfonilo de C₁₋₄ o alcóxicarbonilo de C₁₋₄], alquilo de C₂₋₄ [sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄ o NR₇R₈, en donde R₇ y R₈ de manera independiente representan hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, el cual puede contener un heteroátomo adicional

290
290

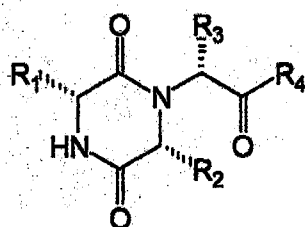
seleccionado de O, S o N (y grupo heterocíclico el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁₋₃, hidroxí, alcoxi de C₁₋₃ (sustituido opcionalmente por cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo de C₃₋₆ o NR_cR_d, en donde R_c y R_d, cada uno de manera independiente, representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₃ (sustituido opcionalmente por cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo sustituido opcionalmente) o cicloalquilo de C₃₋₆), o R₆ representa un grupo fenilo o bencilo (sustituido opcionalmente por uno o más grupos metoxi o benciloxi), o un grupo heteroarilmetilo sustituido opcionalmente o un grupo heteroarilo o cicloalquilo de C₃₋₇ o el grupo CH₂CONR₉R₁₀, en donde R₉ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, R₁₀ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente por un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R₉, R₁₀ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros y en donde el grupo heterocíclico de 6 miembros puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno y el átomo de nitrógeno adicional porta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄ o alcanilo de C₁₋₄; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, heterociclo el cual puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el átomo de azufre puede estar en una forma oxidada, por ejemplo, SO₂ y el átomo de nitrógeno adicional porta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄ o alcanilo de C₁₋₄, o un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₄ o un alcoxi de C₁₋₃ alquilo de C₂₋₄ [y grupos heterocíclicos los cuales pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₃, hidroxí, oxo, cicloalquilo de C₃₋₆ o NR_eR_f, en donde R_e y R_f, cada uno de manera independiente representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₃ (sustituido opcionalmente por cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo sustituido opcionalmente), o cicloalquilo de C₃₋₆].

291
291

2.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es un grupo 2-indanilo y R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

3.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con la Reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque R_4 es hidroxilo o el grupo NR_5R_6 .

4.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque los compuestos tienen una estereoquímica como se definió en la fórmula (1a),



(1a)

en donde los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados definidos para la fórmula (I).

5.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el grupo R_2 es un grupo seleccionado de 1-metilpropilo o 2-metilpropilo.

6.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R_3 es un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

7.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque R_3 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

8.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R_3 es un sistema anular bicíclico fusionado que contiene de 9-10 miembros en el anillo, los cuales pueden

ser un grupo carbocíclico o éste puede contener hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N y uno de los anillos fusionados es benceno.

9.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque R_3 es un grupo seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo o 2,4,6-trifluorofenilo, 2-fluoro-4,5-dimetoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-hidroxifenilo, 2-fluoro-4-dimetilaminometilfenilo, 2-fluoro-4-hidroximetilfenilo, 3-fluoro-4-(4-morfolino)fenilo, 3-fluoro-4-carboximetiloxifenilo, 3-fluoro-4-t-butiloxycarbonilmetiloxifenilo, 3-fluoro-4-dimetilaminocarboniloxifenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluoro-4-metil-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 4-metilaminocarbonilfenilo, 4-aminocarbonilfenilo, 4-metilaminosulfonilfenilo, 3-(3-pirazolil)fenilo, 4-(3-pirazolil)fenilo, 4-(4-pirazolil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 4-(2-piridilfenilo), 4-(2-imidazolil)fenilo, 3-(2-imidazolil)fenilo, 4-(1-t-butil-tetrazol-5-il)fenilo, 4-metilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-acetilaminofenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-hidroxi-3-acetilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 4-N-metilpiperacinafenilo, 4-N-pirrolidinafenilo, 2-fluoro-4-(4-morfolino)fenilo, 4-(4-morfolino)fenilo, 4-(4-hidroxipiperidino)fenilo, 2-fluoro-4-(4-hidroxipiperidino)fenilo, 3-(1-pirazolil)fenilo, 4-(1-pirazolil)fenilo, 4-(1-3,5-di-t-butilpirazolil)fenilo, 3-(1-imidazolil)fenilo, 4-(1-imidazolil)fenilo, 4-(1-1,2,4-triazolil)fenilo, 4-(1-1,2,3-triazolil)fenilo, 4-(2-4-t-butiltiazolil)fenilo, 4-(5-2-t-butiltetrazolil)fenilo, 4-(4-espiro-1,3-dioxolanil)piperidinafenilo, 4-(4-fluorofenil)fenilo, 4-(4-etilaminosulfonilfenil)fenilo, 4-dimetilaminoetoxifenilo, 3-(dihidroxiboril)fenilo, 2-furanilo, 3-tienilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 4-bromo-2-tienilo, 5-bromo-2-tienilo, 5-cloro-

2-tienilo, 3-fluoro-5-metil-2-tienilo, 5-fluoro-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-metil-2-furanilo, 5-bromo-2-furanilo, 4,5-dimetil-2-furanilo, 2,3-dimetil-5-tienilo, 5-trifluorometil-2-furanilo, metilamida del ácido 2-furanil-4-carboxílico, metilamida del ácido 2-furanil-5-carboxílico, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-metil-3-piridilo, 6-hidroxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3,5-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-oxazolilo, 4-tiazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 2-etil-4-oxazolilo, 2-ciclopropil-4-oxazolilo, 2-trifluorometil-4-oxazolilo, 2,5-dimetil-4-oxazolilo, 4-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, 5-(2-piridil)-2-tienilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo, 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-benzotien-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-bencimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-bencimidazol-5-ilo, 3-metil-1,2-benzoisoxazol-5-ilo, 2-fluoro-1-benzofuran-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 2-metil-1H-benzofuran-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1-benzofuran-2-ilo o 1-metil-1H-bencimidazol-2-ilo.

10.- El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque R_5 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} alquilo de C_{2-4} , y R_6 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquilo de C_{1-4} sustituido con alcoxicarbonilo o carboxilo, alquilo sustituido con alcoxi, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con dialquilamino, 2-benciloxifenilo, dimetoxibencilo, heteroarilmetilo, heteroarilo, alquilo sustituido con NR_7R_8 , en donde NR_7R_8 de un anillo heterocíclico de 6 miembros, cicloalquilo o NR_5R_6 representan acetidino, 3-hidroxiacetidino- 3-metoxiacetidino, pirrolidino, piperidino, 4-dimetilaminopiperidino, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, morfolino, un anillo de

294
1/241

piperacino sustituido opcionalmente, tiomorfolino o el sulfóxido o sulfona de los mismos.

11.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 seleccionado de: (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-(4-fluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-(4-fluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-morfolinamida, (2R)-2-(4-fluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropiletanamida, (2R)-N-(ter-butil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]etanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-N-isopropiletanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)etanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropiletanamida, (2R)-N-ciclopropil-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-metiletanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutilpiperacin-2,5-diona, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutilpiperacin-2,5-diona, (3R,6R)-1-[(1R)-2-acetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutilpiperacin-2,5-diona, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-(2-hidroxietil)-N-metiletanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]etanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-

295
12
295

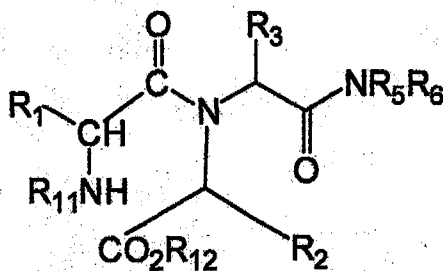
1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)etanamida, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)etanamida, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)-piperacin-1-il]-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutilpiperacin-2,5-diona, (2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-metoxi-N-metiletanamida, ácido (2R)-2-(2,4-difluorofenil)[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanoico, etanoato de (2R)-2-(2,4-difluorofenil)[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]metilo, etanoato de (2R)-2-(2,4-difluorofenil)[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]propilo, etanoato de (2R)-2-(2,4-difluorofenil)[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-1-(acetiloxi)etilo, (2R)-N-(ter-butil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (2R)-N-(ter-butil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]piperacin-2,5-diona, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1R)-1-metilpropil]piperacin-2,5-diona, (3R,6R)-1-[(1R)-1-(2,4-difluorofenil)-2-(3-fluoroacetidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutilpiperacin-2,5-diona, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropil-2-[5-(trifluorometil)-2-furil]etanamida, (2S)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropil-2-(5-metiltien-2-il)etanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetil-2-[5-(trifluorometil)-2-furil]etanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetil-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)etanamida, (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]piperacin-2,5-diona, (2S)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-

7/6
13
24

dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetil-2-(5-metiltien-2-il)etanamida, (2S)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(3-fluoro-5-metiltien-2-il)-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-(1-benzofuran-5-il)-3-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropiletanamida, (2R)-2-(1,2,3-benzotiadiazol-6-il)-N-(ter-butyl)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (2R)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropiletanamida, (2R)-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(ter-butyl)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]etanamida, (2R)-2-(benzofuran-5-il)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetil-2-(2-metil-1-benzofuran-5-il)etanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N-isopropil-2-(2-metil-1-benzofuran-5-il)etanamida, (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-1-[(1R)-1-(2-metil-1-benzofuran-5-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]piperacin-2,5-diona, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(2-fluoro-1-benzofuran-5-il)-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(2-fluoro-1-benzofuran-5-il)-N-isopropiletanamida, (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-fluoro-1-benzofuran-5-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-6-isobutil-piperacin-2,5-diona, (2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-2-(1H-indol-6-il)-N,N-dimetiletanamida, (2R)-2-(1-benzotien-5-il)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-isobutil-2,5-dioxopiperacin-1-il]-N,N-dimetiletanamida.

12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

13.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), de conformidad con la Reivindicación 1 en donde R_4 es el grupo NR_5R_6 , el cual comprende: (a) la ciclización del compuesto fórmula (II)



(II)

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados definidos en fórmula (I), R_{11} es hidrógeno y R_{12} es un grupo alquilo de C_{1-3} en un solvente adecuado, o (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es hidroxilo o un derivado activado del mismo con la amina NHR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I) bajo condiciones estándar para la preparación de amidas de un ácido carboxílico y una amina; (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es el grupo NR_5R_6 , y R_5 es hidrógeno y R_6 es 2-hidroxifenilo con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un solvente adecuado y la subsiguiente reacción del producto así formado con la amina NHR_5R_6 .

14.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), de conformidad con la Reivindicación 1 en donde R_4 es hidroxilo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es el grupo NR_5R_6 , y R_5 es hidrógeno y R_6 es 2-hidroxifenilo con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un solvente adecuado, y la subsiguiente reacción del producto así formado con acetona acuosa.

278

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

Radicación No. 04-56454

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/495

Concepto Técnico No. 1027

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP02/14823

Fecha de Presentación Internal.

Diciembre 20 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: 95 a 229

1.2. Reivindicaciones:

Folios: 230 a 241 como se radicaron inicialmente.
Folios 289 a 297 Modificadas como respuesta al examen de fondo.

1.3 Rta. del Solicitante:

Folio 284 a 287 respuesta al examen de fondo

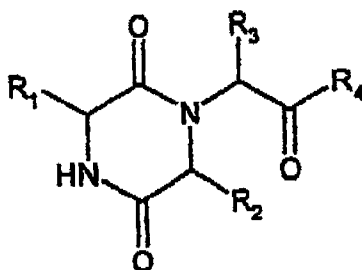
1.4 Prioridad:

GB 0130677.8 de diciembre 21 de 2001

2 Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Dicetopiperacinas sustituidas como antagonistas de oxitocina".

Reivindicaciones 1– 11: Un compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 12: Composición que comprende un compuesto de fórmula (I) con uno o más portadores.

299

Reivindicaciones 13-14: Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I).

El **problema planteado en esta solicitud** es la necesidad de compuestos que inhiba las acciones uterinas de la oxitocina para la prevención o control del trabajo de parto a pretérmino.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto antagonista selectivo del receptor de oxitocina derivado de dicetopiperacina de fórmula (I) para tratar o prevenir enfermedades o condiciones mediadas a través de la acción de la oxitocina.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/495

3 De la solicitud de Patente (según el caso)

3.3 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Realizadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio según los requerimientos establecidos en el art. 45 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción.
- Cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4 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 21/12/2001

- Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Se consideran subsanadas las objeciones al capítulo reivindicatorio.

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de un compuesto derivado de dicetopiperacina antagonista selectivo del receptor de oxitocina para inhibir las acciones uterinas de la oxitocina en la prevención o control del trabajo de parto a pretérmino con una molécula de fórmula (I) y sus sustituyentes tal como están reivindicados.
- Por lo tanto es novedoso de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

300

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo del compuesto derivado de dicetopiperacina antagonista selectivo del receptor de oxitocina para inhibir las acciones uterinas de la oxitocina en la prevención o control del trabajo de parto a pretérmino con una molécula de fórmula (I) y sus sustituyentes tal como están reivindicados los cuales no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia y cuentan con una actividad de antagonismo de oxitocina dada por un $K_i=8.5-10.8$ sin evidencia de efectos tóxicos demostrada por la administración a ratas.
- Por lo tanto tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 14 (folios: 289 a 297).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1027	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--