



No. 05-128767-00004-0000

Fecha: 2009-04-27 10:46:47 Dep: 2020 NULCRACION
Tm: 17 PALENTILYII Evg: 379 PASL NACIONALII
Act: 444 RLSPULSTARLQUE Folios: 5

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 05-128.767

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DICETOPIPERAZINA SUSTITUIDAS
Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2005/000171

RESPUESTA AL OFICIO No.1130 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 17,
DE FECHA 30 DE ENERO DE 2009
(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, tal como consta en la sustitución de poder adjunto, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. 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.

Así entonces, las Reivindicaciones 5 y 6 objetadas por el Examinador en su estudio de fondo No. 3180, fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, con lo que considero superada toda observación respecto de la patentabilidad de la presente invención.

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.

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

2. Finalmente, solicito respetuosamente que el Despacho emita un segundo examen de fondo donde se pronuncie sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la presente invención, particularmente sobre la novedad y nivel inventivo; de no existir objeciones en este sentido, se tengan por cumplidos tales requisitos y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

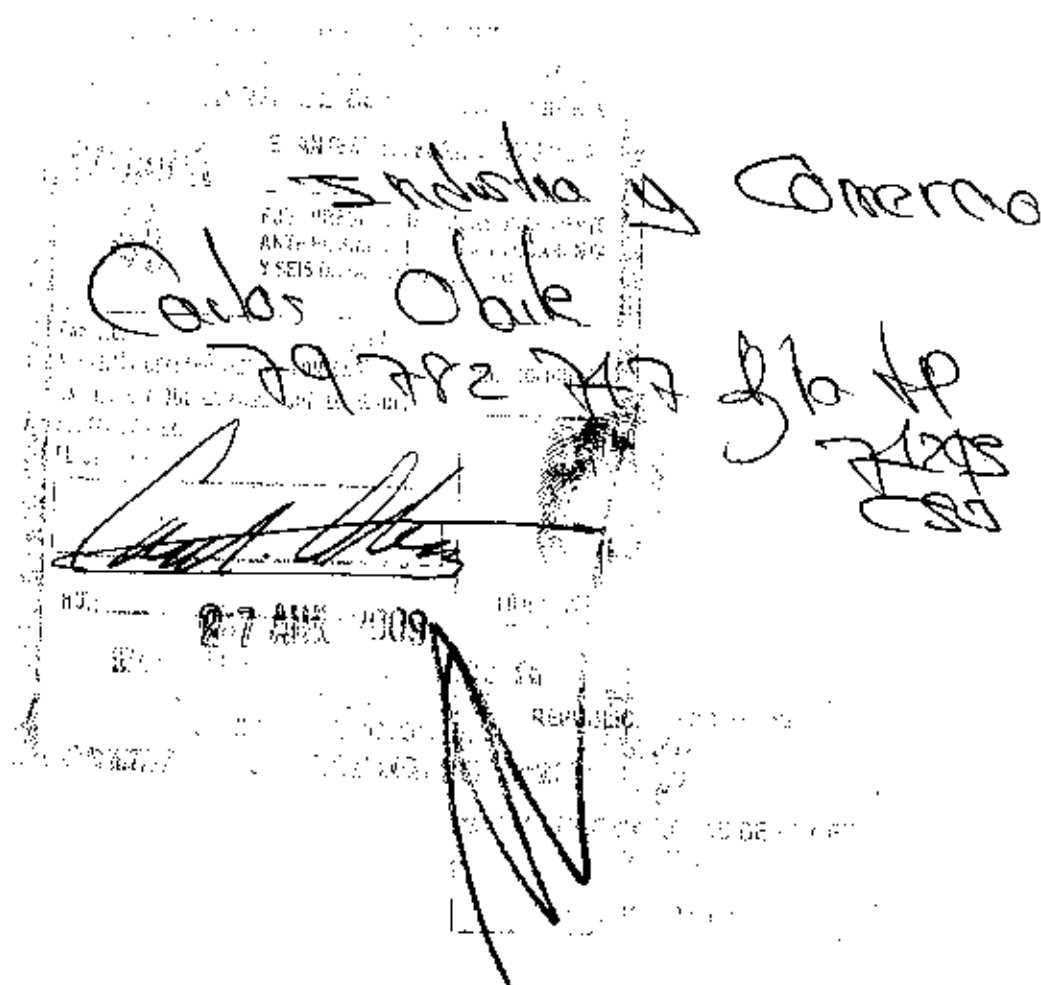

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Sustitución de poder



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 05-128.767

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DICETOPIPERAZINA
SUSTITUIDAS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2005/000171

SUSTITUCIÓN DE PODER

J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá, y portador de Tarjeta Profesional de Abogado No. 74.295 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, para que sea el quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

EL ALQUILER DE LOS TERRENIOS...
 PARA PRESENTAR...
 ANTES DE EMPEZAR LA OBRERA
 Y LOS DE ACORDO...

46
 29376990

[Signature]
 25 de mayo de 1963

DEPARTAMENTO DE COLOMBIA
 SECRETARÍA DE VIVIENDA Y OBRAS PÚBLICAS
 BOGOTÁ

Industria y Comercio

Don Basilio
 29376990
 14/05/63

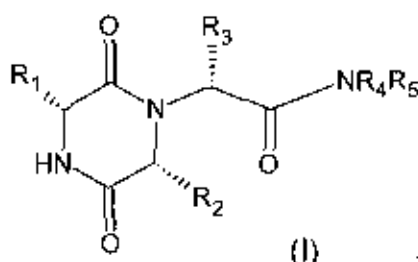


DE COLOMBIA
 SECRETARÍA DE VIVIENDA Y OBRAS PÚBLICAS
 BOGOTÁ

[Signature]
 Notario - Bogotá, D.C.

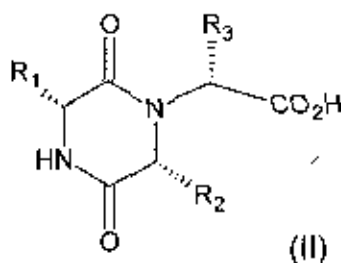
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

1. Un compuesto de fórmula (I)



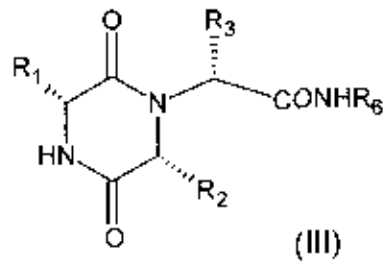
en donde R_1 es 2-indanil, R_2 es 1-metilpropil, R_3 es 2-metil-1,3-oxazol-4-il y R_4 y R_5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representa morfolino.

2. (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinediona.
3. (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-piperazinediona.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la Reivindicación 1 conjuntamente con uno ó más vehículos farmacéuticamente aceptables
5. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende:
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la Reivindicación 1 ó uno de sus anhídridos mixtos, con la amina NHR_4R_5 en donde R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I) bajo condiciones estándar para preparar amidas a partir de un ácido carboxílico ó de sus anhídridos mixtos y una amina.

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la Reivindicación 1, y R_6 es un grupo 2-hidroxifenilo, con carbonildiimidazol ó tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado y subsiguiente reacción del producto así formado con la amina NHR_4R_5 , en la que R_4 y R_5 tienen el significado definido en la fórmula (I).

04/84 76

OLARTERAISBECK



REPÚBLICA DE COLOMBIA
Ministerio de Industria y Comercio
Fecha (VNO): 2004-05-17 09:40:33
Trámite: 001 PCT-PATENT 379 PRE NCT ALL PRESENT
Dependencia: 0001 DIRECCIÓN DE NORMAS CIENTÍFICAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED.
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlessex UB6 0NN GB.
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraibeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 73.782.747 ECA
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

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

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/14623 Fecha Diciembre 20, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/053443 Fecha Julio 3, 2003

Título (84) DICETOPIPERACINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA.

Clasificación Internacional (81) A61K 31/495.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Diciembre 21, 2001	0130677.8

66 14 2003 2003

107

triazolil)fenilo, 4-(1-1,2,3-triazolil)fenilo, 4-(2-4-4-butiltiazolil)fenilo, 4-(5-2-4-butiltetrazolil)fenilo, 4-(4-espiro-1,3-dioxolanil)piperidinofenilo, 4-(4-fluorofenil)fenilo, 4-(4-etilaminosulfonilfenil)fenilo, 4-dimetilaminoetoxifenilo o 3-(dihidroxiboril)fenilo.

- 6 Cuando R_3 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, los ejemplos adecuados de tales grupos incluyen 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
- 10 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-
- 15 4-tiazolilo, 2-trifluorometil-4-tiazolilo, 2-trifluorometil-5-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, 5-(2-piridil)-2-tienilo, 2-(4-morfolino)-5-tiazolilo o 2-(4-metil-1-piperacino)-5-tiazolilo.

- Cuando R_3 es un sistema anular bicíclico fusionado sustituido opcionalmente, los ejemplos de los grupos adecuados incluyen 2,3-dihidro-1-
- 20 benzofuran-5-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-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-

El término alquilo como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, t-butilo, pentilo o hexilo.

El término cicloalquilo de C_{3-6} como un grupo o parte de un grupo, incluye grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El
5 término cicloalquilo de C_{3-7} también incluye cicloheptilo.

El término halógeno, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se especifique de otra manera, el término fenilo sustituido opcionalmente se refiere a un grupo fenilo el cual puede estar
10 sustituido por 1 a 3 sustituyentes, los cuales puedan ser los mismos o diferentes y se seleccionan de halógeno, hidroxil, alquilo de C_{1-4} (sustituido opcionalmente por 1-3 átomos de halógeno o NR_gR_h [en donde R_g es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , R_h es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o R_g y R_h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7
15 miembros, anillo el cual está saturado y puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre]), alquilsulfonilo de C_{1-4} , carboxilo, alcoxicarbonilo de C_{1-4} , di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alcoxi de C_{1-4} (sustituido opcionalmente por 1-3 átomos de halógeno, amino, alquilamino de C_{1-4} o di(alquil de C_{1-4})amino), fenilo (sustituido opcionalmente
20 por halógeno o alquilaminosulfonilo), alcoxi de C_{1-4} , NR_gR_h [en donde R_g es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , R_h es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alcanoiilo de C_{1-4} o alquilsulfonilo de C_{1-4} o R_g y R_h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros, anillo el cual está saturado y

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-metoxi-3-
 piridilo, 6-hidroxi-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3,5-
 pirimidinilo, 2-tiazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 2-etil-4-oxazolilo, 2-ciclopropil-4-
 5 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-8-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,3-
 10 benzotiazol-8-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-
 benzotriazol-8-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-8-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-8-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-benzimidazol-6-
 ilo, 1-metil-1H-benzimidazol-5-ilo, 3-metil-1,2-benzisoxazol-5-ilo, 2-fluoro-1-
 15 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-benzimidazol-2-ilo.

De manera conveniente, el grupo R_3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , por ejemplo metilo o alcoxi de C_{1-4} alquilo de C_{2-4} , por ejemplo 2-
 metoxietilo y R_4 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alcoxi de C_{1-4} , por
 20 ejemplo, metoxi, alquilo de C_{1-4} , por ejemplo metilo, n-propilo, isopropilo o
 t-butilo, alquilo de C_{1-4} sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo
 2,2,2-trifluoroetilo o 2-fluoroetilo, alquilo de C_{1-4} sustituido por alcóxicarbonilo o
 carboxilo, por ejemplo, metóxicarbonilmetilo o carboximetilo, alquilo sustituido

112

por alcoxi, por ejemplo, metoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, alquilo sustituido por hidroxil, por ejemplo, hidroxietilo o alquilo sustituido por dialquilamino, por ejemplo, dimetilaminoetilo, 2-benciloxifenilo, dimetoxibencilo, heteroarilmetilo sustituido opcionalmente, por ejemplo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 3-metylimidazolilmetilo, heteroarilo tal como tiazolilo, por ejemplo 2-1,3-tiazolilo, alquilo sustituido por NR_7R_8 [en donde NR_7R_8 forman un anillo heterocíclico de 6 miembros (por ejemplo piperidinoetilo o morfolinoetilo)], cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo, o NR_9R_{10} representa, acetidino, 3-hidroxiacetidino, 3-metoxiacetidino, pirrolidino, piperidino, 4-dimetilaminopiperidino, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, morfolino, un anillo de piperacino sustituido opcionalmente, por ejemplo, N-metilpiperacino, N-metansulfonilpiperacino, N-2-metoxietilpiperacino, tiomorfolino o el sulfoxido o sulfona de los mismos.

Una clase preferida de compuestos de la invención son aquéllos de fórmula (1a), en donde R_1 es 2-Indanilo, R_2 es un grupo seleccionado de 1-metilpropilo o 2-metilpropilo y R_4 es hidroxil y/o más particularmente el grupo NR_5R_6 .

Una clase preferida de compuestos de la invención adicional, es aquella de fórmula (1a), en donde R_3 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , por ejemplo, metilo o alcoxi de C_{1-4} alquilo de C_{2-4} , por ejemplo, 2-metoxietilo y R_5 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alcoxi de C_{1-4} , por ejemplo, metoxi, alquilo de C_{1-4} , por ejemplo, metilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, alquilo de C_{1-4} sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo,

130 81

catalítica (por ejemplo, Pd/H₂) del compuesto correspondiente, en donde R₆ es un grupo 2-beniloxifenilo.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se definieron anteriormente, pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I). Así, los compuestos de fórmula (I), en donde R₄ es hidroxilo, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es el grupo NR₅R₆ y R₅ es hidrógeno, R₆ es 2-hidroxifenilo mediante la reacción con carbonilimidazol o tiocarbonilimidazol en un solvente adecuado, tal como diclorometano y la reacción posterior el producto así formado con acetona acuosa.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R₅ es hidrógeno y R₆ es 2-hidroxifenilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (I) correspondiente, en donde R₆ es un grupo 2-beniloxifenilo, mediante la hidrogenólisis utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R₄ es el grupo NR₅R₆, pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es hidroxilo o un derivado activado de los mismos con el amino NHR₅R₆, en donde R₅ y R₆ tienen los significados definidos en la fórmula (I) bajo las condiciones estándar para la preparación de amidas a partir de un ácido carboxílico y una amina tal como NHR₅R₆.

Así, las amidas pueden prepararse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es hidroxilo con un agente activante tal como BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-

[31]

tris(dimetilamino)fosfonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1- β)-1,1,3,3-tetrametiluronio), BOP-C1 (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico) o cloruro de oxalilo en un solvente aprótico, tal como diclorometano opcionalmente en la presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y la
5 subsiguiente reacción del producto así formado con la amina NHR_5R_6 .

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I), en donde R_4 es el grupo NR_5R_6 , pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es hidrógeno y R_6 es 2-hidroxifenilo con carbonildimidazol o tiocarbonildimidazol en un solvente adecuado tal como
10 diclorometano y subsiguiente reacción del producto así formado con la amina NHR_5R_6 .

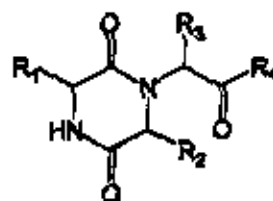
Los compuestos de fórmula (I), en donde R_4 es alquilo de C_{1-4} (sustituido opcionalmente con alquilcarbonilo de C_{1-4}), pueden prepararse mediante la reacción del ácido carboxílico correspondiente (R_4 es OH) o un
15 derivado activado de los mismos con el alcohol apropiado (R_4OH) o haluro de alquilo (haluro R_4) bajo condiciones estándar para la preparación de tales ésteres. Los derivados activados adecuados incluyen los haluros ácidos, anhídridos mezclados, aquéllos formados con reactivos de acoplamiento utilizados comúnmente en la síntesis peptídica, por ejemplo,
20 carbonildimidazol y sales básicas del ácido, por ejemplo, sales de metales alcalinos.

Los compuestos de fórmula (IV), pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (IV), utilizando los procedimientos estándar. Así, el

N. VEDAD DE LA INVENCIONREVINDICACIONES

- 5 1.- Un método para tratar o prevenir enfermedades o condiciones mediadas a través de la acción de la oxitocina, la cual comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una compuesto de la fórmula (I)

10



(I)

- y/o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo, en donde: R₁ representa arilalquilo de (C₁₋₄) o un grupo cicloalquilo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, el cual está fusionado a un anillo de benceno sustituido opcionalmente; R₂ representa alquilo de C₁₋₃ (sustituido opcionalmente por un grupo alcoxi de C₁₋₂, alquilo de C₁₋₂, di(alquilo de C₁₋₂)amino o un cicloalquilo de C₃₋₆) o cicloalquilo de C₃₋₆, o un grupo heterocíclico de 5-8 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
- 15
- 20

231

- bicíclico fusionado, que contiene 8-10 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; R_4 representa OH u O-alkilo de C_{1-4} (sustituido opcionalmente con alquilcarbonilo de C_{1-4}) o NR_5R_6 ; R_5 representa hidrógeno, alkilo de C_{1-4} (sustituido opcionalmente con alcoxi de C_{1-4}) o cicloalkilo de C_{3-7} ; R_6 representa hidrógeno, metilo, alcoxi de C_{1-4} , cicloalkilo de C_{3-7} , alkilo de C_{1-4} [sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de carboxilo, alquilsulfonilo de C_{1-4} o alcoxicarbonilo de C_{1-4}], alkilo de C_{2-4} [sustituido
- 5 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} o NR_7R_8 , en donde R_7 y R_8 de manera independiente representan hidrógeno o alkilo de C_{1-4} , 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 seleccionado de
- 10 O, S o N (y grupo heterocíclico el cual puede estar sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alkilo de C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} (sustituido opcionalmente por cicloalkilo de C_{3-8} o fenilo sustituido opcionalmente), cicloalkilo de C_{3-8} o NR_9R_{10} , en donde R_9 y R_{10} , cada uno de manera independiente, representa un grupo seleccionado de alkilo de C_{1-3} (sustituido
- 15 opcionalmente por cicloalkilo de C_{3-8} o fenilo sustituido opcionalmente) o cicloalkilo de C_{3-8}], o R_6 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 cicloalkilo
- 20

292

de C_{3-7} o el grupo $CH_2CONR_9R_{10}$, en donde R_9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , R_{10} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente por un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R_9 , R_{10} y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros y

5 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 C_{1-4} o alcanilo de C_{1-4} ; o R_9 y R_{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, heterociclo

10 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, SO_2 y el átomo de nitrógeno adicional porta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} o alcanilo de C_{1-4} , o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-4} o un alcoxi de C_{1-3} alquilo de C_{2-4} [y grupos

15 heterocíclicos los cuales pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-3} , hidroxí, oxo, cicloalquilo de C_{3-6} o NR_6R_7 , en donde R_6 y R_7 , cada uno de manera independiente representa un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-3} (sustituido opcionalmente por cicloalquilo de C_{3-6} o fenilo sustituido opcionalmente), o cicloalquilo de C_{3-6}].

20 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.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	05-128767
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6831
	Folios	14

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/006814
Fecha de Presentación Internal. Junio 22 de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 32 a 48	(como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 49 a 50	(como se radicó inicialmente)
	Folios 74 a 75	(modificación)
<u>Prioridad:</u>	Folio: 1.	
	Fecha: 24-06-2003; país y número: GB 0314738.6.	

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "DICETOPIPERAZINA SUSTITUIDAS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA"

Problema Técnico Planteado: la necesidad de agentes antagonistas selectivos de los receptores de la oxitocina

Solución: derivados de dicetopiperazina

IPC: A61K 31/496, A61K 31/5377, A61P 5/12.

3. 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 24-06-2003

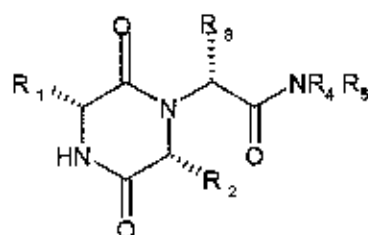
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de prioridad
D1	CO04-056454	DICETOPIPERACINAS SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE OXITOCINA	GB 21-12-2001

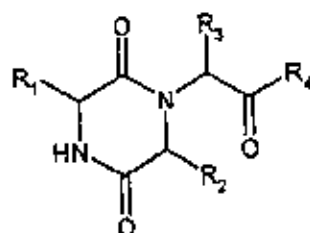
4. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 dice: Un compuesto de fórmula (I).



D1 divulga derivados de la fórmula:



Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

Características esenciales de la Solicitud	D1
	CO 04-056454
R ₁ = 2-indanil	R ₁ = 2-indanil Folio 112

$R_2 = 1\text{-metilpropil}$	$R_2 = 1\text{-metilpropil}$ Folio 112
$R_3 = 2\text{-metil-1,3-oxazo-4-il}$	$R_3 = 2\text{-metil-4-oxazolilo}$ (1 y 3 son las posiciones de los átomos de N y O al estar el oxazolilo enlazado en la posición 4) Folios 107 y 111
$NR_4R_5 = \text{morfonilo}$	$R_4 = NR_5R_6 = \text{morfolino}$ Folios 112 y 232

En conclusión el objeto de las reivindicaciones 1 a 3 no es nuevo puesto que ya se había divulgado en D1.

La reivindicación 4 reclama una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I). D1 divulga (folio 240) composiciones que contienen un derivado de la fórmula (I). En consecuencia las composiciones de la reivindicación 1 no son nuevas

La reivindicación 5 reclama un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende

- La reacción de un compuesto de fórmula (II) con la amina NHR_4R_5 para preparar amidas a partir de un ácido carboxílico.
- Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con carbonildiimidazol ó tiocarbonildiimidazol.

D1 divulga procedimientos para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) que consisten en:

- Los compuestos en donde R_4 es el grupo NR_5R_6 , se preparan mediante la reacción de un compuesto donde R_4 es hidroxilo con el amino NHR_5R_6 bajo condiciones estándar para la preparación de amidas a partir de un ácido carboxílico (folio 130).
- Mediante la reacción de un compuesto en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es 2-hidroxifenilo con carbonildiimidazol o tiocarbonildiimidazol en un solvente adecuado como diclorometano y subsiguiente reacción con la amina NHR_5R_6 (folio 131).

En consecuencia el procedimiento de la reivindicación 5 no tiene novedad

5. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 04-056454	1-5	Novedad

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

_____ 12 JUN. 2009

CONCEPTO TÉCNICO. No. 1475	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
--------------------------------------	--

