

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-128767-00007-0000

Fecha: 2009-10-22 10:31:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

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

Ntra. Ref.: P2005/000171

RESPUESTA AL OFICIO No.6831
NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 176,
DE FECHA 12 DE JUNIO DE 2009
(SEGUNDO 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 de prórroga 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 en respuesta al primer Examen de fondo, en donde se modifica la redacción de las Reivindicaciones 1 a 3 con el fin de aclarar su alcance.

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

43
2

manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que la patente colombiana CO04-056454 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

El Examinador señala que D1 anticipa por completo los compuestos reclamados en la presente invención y las composiciones que las contienen. Adicionalmente, el Examinador anota que los procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención fueron revelados totalmente por D1.

b- b- i) En primer lugar, es imperativo resaltar que la aproximación que efectúa la SIC para evaluar la novedad de la presente invención resulta inapropiada, puesto que el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención¹. Adicionalmente, para determinar la novedad de una selección, debe evaluarse si los elementos seleccionados son revelados individual y concretamente en el arte previo.² En el mismo sentido, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que una fórmula general no afecta la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos específicos.³

Ahora bien, el MAP igualmente establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo⁴, al tiempo que señala que una selección específica es inventiva si exhibe un efecto o propiedad técnica no descrita en el arte anterior y que además es inesperada.⁵

En concordancia con lo anterior, la Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Perú - INDECOPI (Oficina Peruana de patentes), que valga subrayar, se rige por el mismo marco

¹ 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>)

² Guidelines for Examination in EPO. Parte C, Capítulo IV, 9.8.

³ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN: 9978-43-855-6. Sección 9.4.4.1.

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 4.6.1.

⁵ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN: 9978-43-855-6. Sección 10.8.

94

3

normativo que la SIC (Decisión 486), define, adopta y acepta el concepto de invención de selección en cuanto a invenciones farmacéuticas, de manera que una solicitud inicial que divulga una fórmula química general, no puede ser considerado como arte previo que afecta la novedad de una solicitud posterior que se dirige a un subgrupo específico de compuestos no divulgados expresamente en la solicitud previa (es decir, no existe una divulgación precisando cómo se sintetizan tales compuestos, no simplemente que aparezcan incluidos como parte de una reivindicación). Continúa la Oficina Peruana de Patentes explicando que para determinar si el subgrupo de compuestos reivindicados es nuevo, se debe evaluar cuidadosamente si en los ejemplos de la solicitud anterior se ilustran compuestos que presentan las mismas características estructurales de los compuestos del subgrupo reivindicado en la solicitud posterior. Si no existe tal divulgación concreta, entonces éstos son considerados como una selección nueva. La evaluación posterior de si los compuestos de la nueva selección presentan una actividad o un efecto técnico inesperado en comparación con la divulgación efectuada en la solicitud inicial, brinda la base para el reconocimiento de la altura inventiva de la invención reivindicada y su patentabilidad.⁶

En este punto me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el Consejo de Estado, Sección Primera, ha reconocido que las decisiones e interpretación de la norma comunitaria por los países miembros de la Comunidad Andina, si bien no obligan a la Administración, deberían ser concordantes ya que se rigen sobre los mismos principios.⁷

Así las cosas, cuando una invención dada se encuentra de manera general incluida en una divulgación más amplia e inespecífica, pero la invención presenta una limitación que no se encuentra específicamente revelada o sugerida en el arte previo y además proporciona un efecto técnico inesperado, su novedad y su altura inventiva deben ser reconocidas.

ii) En el presente caso, la estructura molecular específica (combinación particular de sustituyentes) de los 2 compuestos reivindicados y sus sales, es precisamente la propiedad que proporciona sus características novedosas e inequívocas de la invención; es decir, los grupos 2-indanil, 1-metilpropil, 2-metil-1,3-oxazol-4il y morfolino empleados simultáneamente en los compuestos reivindicados en la presente solicitud, no fueron divulgados concretamente en D1. De hecho, para argumentar contra la

⁶ www.bvindicopi.gob.pe/ponenci/2007/200708misol.ppt. Análisis de los Requisitos de Patentabilidad María del Carmen Misol Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías Agosto 2007, Diapositivas 68-70 (Copia anexa).

⁷ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Expediente núm. 2003-00256. 13 de agosto de 2009.

novedad, el Examinador tuvo que buscar cada uno de los anteriores sustituyentes en sitios diferentes y no relacionados de D1, para poder construir los compuestos reivindicados. Adicionalmente, D1 no hace referencia que al seleccionar los anteriores grupos químicos se obtendrían compuestos antagonistas potentes y selectivos del receptor de oxitocina.

Es más, D1 no revela en ninguno de sus ejemplos ejemplos que incluyan simultáneamente grupos 2-indanil, 1-metilpropil, 2-metil-1,3-oxazol-4il y morfolino sobre el núcleo 2,5 piperazindiooxoacetamida o en la descripción de los métodos preferidos para reproducir la invención, compuestos que los incluyan. Las características especificadas e indicadas concretamente en D1, no conducen a la obtención y síntesis de los compuestos aquí reivindicados, si no que en realidad apartan a la persona medianamente versada en la materia de la materia específicamente reivindicada. Adicionalmente, D1 no proporciona instrucciones concretas de cómo sintetizar los compuestos reclamados en la presente invención, con su estructura molecular específica.

En conclusión, la selección de compuestos reivindicados en la presente solicitud debe ser considerada como una invención novedosa, a la luz del Manual andino de Patentes y la práctica de patentes mundial, incluida la Oficina Peruana de Patentes que se rige por la misma legislación que la SIC.

En el caso de insistir en su posición, solicito respetuosamente a la SIC indicar los apartes específicos en D1 que enseñan el empleo simultaneo de los grupos 2-indanil(R^1), 1-metilpropil (R^2), 2-metil-1,3-oxazol-4il(R^3) y morfolino (NR^3R^4).

iii) Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención de ese Despacho al hecho que a partir de D1 no es posible prever que los compuestos reclamados en la presente solicitud exhibirían propiedades sorprendentes e inesperadas, como antagonistas potentes y selectivos de oxitocina. En el documento Liddle et⁸. al, que adjunto al presente memorial, se demuestra los compuestos de la presente invención (Compuesto GSK221149A) presentan una mayor exposición oral en ratas, tanto en formulaciones a base de DMSO/PEG como de HPMC/TWEEN, que los compuestos de D1, presentando una buena biodisponibilidad y tiempo de vida media de 1.4h, así como un aclaramiento intrínseco bajo en tres especies preclínicas (rata, perro y mono cynomologus) y un aclaramiento intrínseco bajo en microsomas humanos, así como mayor potencia que los

⁸ Liddle et.al., "The Discovery of GSK221149A: A potent and selective oxycytocine receptor antagonist", Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 90-94.

5

alquilo en la posición 2 de la piperidina, no puede afectar la novedad de los compuestos reclamados. De hecho, de insistir en su argumentación contra la novedad de la presente invención, solicito respetuosamente que el Examinador indique explícitamente los apartes de D1 que revelan específicamente el sustituyente fenilo sustituido por halo o alquilo, ubicado en la posición 2 de la piperidina del núcleo principal.

ii) Por otra parte, me permito resaltar que en D1 no existe enseñanza o sugerencia alguna que llevara a la persona medianamente versada en la materia a emplear un grupo fenilo sustituido por halo y/o alquilo en la posición 2 de la piperidina del núcleo, y mucho menos a esperar que dichos compuestos serían activos sobre NK1. Por consiguiente, la presente invención representa un salto significativo sobre el estado de la técnica más cercano representado por D1.

Tal como lo mencioné en respuesta al primer examen de fondo, los compuestos de la presente invención son antagonistas potentes de taquicinas, incluyendo la sustancia P y otras neuroquininas, que presentan afinidad de unión por el receptor N-K1 (pki entre 9,15 y 10,36), que además son capaces de penetrar el Sistema Nervioso Central (SNC). En ese sentido, llamo respetuosamente la atención del Examinador a los datos de afinidad de unión por el receptor NK1 así como a los valores ED₅₀ (ensayo funcional "gerbil foot zapping"), divulgados en el Capítulo Descriptivo de la invención. Los datos ED₅₀ de los compuestos de la presente invención fueron comparados con 3 compuestos de D1, considerados como los más relacionados estructuralmente, los cuales ni siquiera mostraron la habilidad de penetrar el SNC.

De acuerdo con lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no podría esperar, con algún grado razonable de éxito, que los compuestos que necesariamente contienen un anillo fenilo sustituido por halo o alquilo C₁₋₄ en la posición 2 del anillo de piperidina, presentarían el efecto técnico mejorado de penetrar el SNC.

3. Una vez más, me permito subrayar 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 (EP1326832), Estados Unidos (US7119092), Australia (AU2001295723), Anguila, Austria, Bélgica, Islas vírgenes, Islas Caiman, China, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Gibraltar, Gran Bretaña, Grecia, Hong Kong, India, Irlanda, Italia y Japón, entre otros.

6

compuestos del arte previo. Liddle concluye que el compuesto de la invención fue seleccionada dado su perfil general preferido.

En este caso, el Examinador solo ha citado un antecedente del estado del la técnica que comparte algunas similitudes estructurales con los compuestos reclamados, pero ninguna prueba respecto a por qué un investigador estaría específicamente motivado para seleccionar los grupos anteriormente mencionados en la posición particular, con alguna expectativa certera de obtener los resultados sorprendentes e inesperados que efectivamente se arrojaron.

3. Finalmente, solicito respetuosamente se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad de la presente invención, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

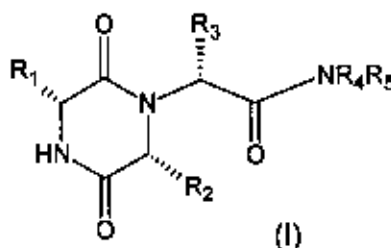
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Copia de Liddle et.al., "The Discovery of GSK221149A: A potent and selective oxcitocine receptor antagonist", Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 90-94.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

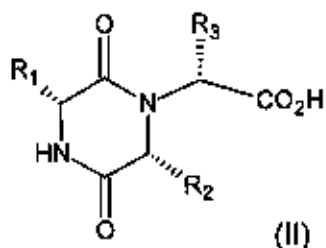
1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde R₁ es 2-indanil, R₂ es 1-metilpropil, R₃ es 2-metil-1,3-oxazol-4-il y R₄ y R₅ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representa morfolino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

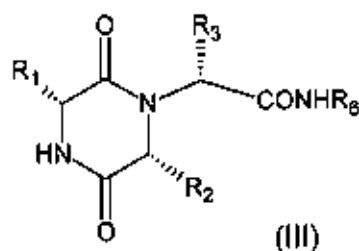
2. Un compuesto que es (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinediona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
3. Un compuesto que es (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1R)-1-metilpropil]-2,5-piperazinediona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la Reivindicación 1 conjuntamente con uno o 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).

The discovery of GSK221149A: A potent and selective oxytocin antagonist

John Liddle,^{a,*} Michael J. Allen,^d Alan D. Borthwick,^a David P. Brooks,^c
David E. Davies,^a Richard M. Edwards,^c Anne M. Exall,^a Chris Hamlett,^a
Wendy R. Irving,^a Andrew M. Mason,^a Gerald P. McCafferty,^c Fabrizio Nerozzi,^a
Simon Peace,^a Joanne Philp,^a Derek Pollard,^a Mark A. Pullen,^c Shaila S. Shabbir,^b
Steve L. Sollis,^a Timothy D. Westfall,^c Pat M. Woollard,^b
Charlene Wu^c and Deirdre M. B. Hickey^a

^aDepartment of Medicinal Chemistry, GlaxoSmithKline Research and Development, Medicines Research Centre,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, UK

^bDepartment of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, GlaxoSmithKline Research and Development, Medicines Research Centre,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, UK

^cDepartment of Urogenital Biology, Cardiovascular and Urogenital Centre of Excellence for Drug Discovery,
GlaxoSmithKline Research and Development, King of Prussia, PA, USA

^dDepartment of Molecular Discovery Research, GlaxoSmithKline Research and Development,
New Frontiers Science Park, Harlow, Essex, UK

Received 14 September 2007; revised 1 November 2007; accepted 2 November 2007
Available online 6 November 2007

Abstract—Optimisation of a series of oxazole diketopiperazines has led to the discovery of a very potent and selective oxytocin antagonist GSK221149A. GSK221149A has been shown to inhibit oxytocin-induced uterine contractions in the anaesthetised rat.
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Preterm labour occurs in 10% of all births worldwide and is the single largest cause of neonatal morbidity and death.¹ Although it is difficult to estimate the cost of neonatal intensive care of low birth-weight babies, it is thought to exceed \$5 billion/year in the US alone.² Oxytocin (OT), a cyclic nonapeptide neurohypophyseal hormone, binds to OT receptors stimulating contractility in human myometrium and is widely used for the induction of labour.³ The density of oxytocin receptors in myometrium is elevated during pregnancy and it is believed that a premature increase of such receptors can initiate preterm labour by sensitising the uterus to relatively unchanged circulating levels of OT.^{4,5} The design of OT antagonists as potential tocolytic agents for the prevention of premature labour has therefore been an intense area of research for many years.⁶ Although the peptide OT antagonist atosiban has been approved

for clinical use in Europe, it is not orally bioavailable and has low plasma stability rendering it less likely to be useful for long-term or preventative treatment.⁷ Atosiban also has a greater affinity for the vasopressin V_{1a} receptor than the oxytocin receptor.⁸

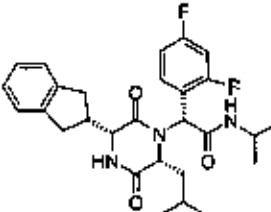
We recently reported the diketopiperazine **1** to be a potent and orally bioavailable OT antagonist (Table 1).⁹ Compounds of this series had been hindered by poor physicochemical properties, including low solubility and relatively high log *D*, which consequently led to relatively high plasma protein binding and cytochrome P450 interactions, with high clearance in cynomolgus monkey and human microsomes.

Structure–activity relationships (SAR) had indicated that both the indanyl and isobutyl fragments contributed to potency,¹³ and hence we sought to investigate the modification of the exocyclic aryl and amide functionality. Herein, we describe our efforts around the five-membered ring heterocycles to improve the poor

Keywords: Oxytocin; Labour; Diketopiperazine; Tocolytic.

* Corresponding author. E-mail: john.liddle@gsk.com

Table 1. Physicochemical properties of 1

	hOT pK _i ¹⁰	8.9–9.2
	Log D ¹¹	3.4
	HSA ^b	93%
	Sol.	<1 µg/mL
	CYP450 3A4 IC ₅₀	4 µM

1

^a Chromatographic lipophilicity measurement.¹¹^b Human serum albumin binding.¹²

physicochemical and pharmacokinetic properties of this series.

Replacing the difluorophenyl ring with unsubstituted five-membered ring heterocycles resulted in approximately a 10-fold loss in intrinsic potency (Table 2). Potency was regained on the introduction of a lipophilic group, such as methyl or bromide, in the 4 or 5 position. In an attempt to access the putative lipophilic pocket reached by these substituents, a number of trifluoromethyl heteroaryls were prepared. The CF₃ group was invariably the most potent substituent but its strongly electron withdrawing nature led to epimerisation of the exocyclic position in neutral or mildly basic media rendering the compounds less attractive for developability reasons.

Polar groups were poorly tolerated; the methylamide 6 was significantly less potent than the parent furan 3 although large substituents, such as phenyl and pyridyl (analogue 9), were tolerated. Disubstitution in both the 4 and 5 positions did not increase potency further. Methyl substitution ortho to the ring junction was tolerated as exemplified by the dimethyl oxazole 14 having similar potency to the methyl oxazole 15. Although the SAR trends were consistent across all heterocycles, the absolute potencies were often significantly different. The difference in potencies of similarly substituted heterocycles may therefore be a reflection of the heterocycle's ability to orientate the substituent into a lipophilic pocket of the receptor.

Although the introduction of lipophilic substituents gave favourable binding affinities, unsurprisingly this was generally accompanied by poor physicochemical properties (Table 3). Indeed, the furyl and thiophene derivatives were poorly water-soluble, relatively highly protein bound and carried undesirable CYP450 interactions (results for the 3A4 isozyme are shown in Table 3). More polar azoles were able to accommodate lipophilic substituents whilst maintaining good physicochemical properties. The oxazole analogues had good aqueous solubility, low protein binding and minimal CYP450 interaction making the series most attractive for further investigation.

Established SAR suggested that a range of amides was tolerated and we therefore envisioned using this functionality as a handle to optimise the pharmacokinetic profile. Potency and pharmacokinetic data on selected

Table 2. Inhibition of the binding of OT at the human OT receptor¹⁰

Compound	R	hOT pK _i
2 ^a		7.9
3		8.2
4		9.0
5		8.9
6		7.4
7		9.1
8		10.0
9 ^c		8.6
10		8.7
11		9.0
12		8.2
13 ^b		9.4
14 ^b		8.5

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Compound	R	hOT pK _i
15		8.9
16 ^b		9.1
17		9.8

^a *tert*-Butyl amide rather than isopropylamide.¹⁴^b Dimethylamide rather than isopropylamide.¹⁴^c Py, 2-pyridyl.

Table 3. Properties of selected compounds

Compound	R	hOT pK _i	Log D ^a	HSA ^b	CYP450 3A4 IC ₅₀ ^c	Sol. (μg/ml)
4		9.0	3.3	96	7	34
8		10.0	3.6	97	3	<1
10		8.7	3.7	99	1	<1
15		8.9	2.5	63	>100	>240

^a Chromatographic lipophilicity measurement.¹¹^b Human serum albumin binding (%).¹²^c Lowest IC₅₀ from CYP450 3A4 using substrates diethoxyfluorescein (DEF), 7-(3-(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl)resorufin (PPR) or 7-benzoyloxyquinoline (7-BQ).

amides are recorded in Table 4. The oxazole amides 18–22 had good aqueous solubility (>220 μg/mL), low plasma protein binding (<80% HSA) and no significant cytochrome P450 interactions (CYP3A4 IC₅₀ > 100 μM). As expected, a range of functionality could be incorporated in the amide without having detrimental effects on potency. Compounds 15 and 18–22 demonstrated antagonist activity in an in vitro functional assay and were

selective with respect to the vasopressin V_{1a} receptor (>10-fold). Oxazoles with polar amide substituents, such as the alcohol 18, had poor oral exposure in the rat. Good pharmacokinetic profiles were achieved with less-polar amides. Tertiary amides 19 and 20 had moderate clearances and volumes of distribution of approximately 1 L/kg resulting in half lives of around 1 h. Both compounds had acceptable bioavailabilities in rat in excess of 30%.

The SAR of the isobutyl portion of 1 was sensitive to relatively minor modifications (Table 4) which had dramatic effects on the pharmacokinetic profile. Branching at the α-carbon was tolerated and resulted in a superior rat pharmacokinetic profile.

Indeed 22, GSK221149A, had greater oral exposure in the rat compared to 20 in both DMSO/Peg and HPMC/Tween formulations, with good bioavailability and a half life of 1.4 h. Compound 22 also has low to moderate intrinsic clearance in microsomes from three pre-clinical species (rat, dog, cynomolgus monkey) and low intrinsic clearance in human microsomes and is more potent than 20. Although several amide analogues of 22 were prepared, with a range of physicochemical properties, 22 offered the preferred overall profile.

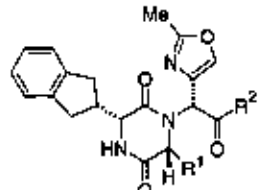
With this data in hand, 22, GSK221149A, was selected for progression to further selectivity and in vivo efficacy models. GSK221149A is a potent and selective oxytocin receptor antagonist (Table 5) with no detectable agonist activity. GSK221149A is greater than 10-fold more potent than atosiban with a far superior selectivity profile with respect to vasopressin receptors.¹⁵

The in vivo activity of GSK221149A was evaluated in anaesthetised, non-pregnant Sprague–Dawley female rats.¹⁵ Uterine activity was measured as an integral of force over time. Intravenous administration of GSK221149A produced a dose-dependent decrease in oxytocin-induced uterine contractions, with an ID₅₀ = 0.27 ± 0.60 mg/kg and IC₅₀ = 180 nM.

The synthesis of the diketopiperazines followed previously described chemistry.¹⁶ The isopropyl amides were conveniently prepared in three steps from the corresponding isonitrile via the Ugi reaction as outlined in Scheme 1. The intermediate mixture of diastereoisomers 23 was deprotected with 4 M HCl and subsequently cyclised by treatment with base in a one-pot procedure. Generally, a 2:1 mixture of diastereoisomers was formed with the desirable (*R*)-isomer 8 being the minor product isolable by chromatography.

GSK221149A and other tertiary amides were prepared in four steps via the Ugi reaction as outlined in Scheme 2. A 2:1 mixture of diastereoisomers 24 was formed with the desirable (*R*)-diastereoisomer being the minor product. Hydrogenation of crude 24 furnished the cyclised phenol 25, again enriched with the undesirable (*S*)-diastereoisomer. Activation of the mixture 25 with carbonyl diimidazole followed by the addition of 2 N HCl promoted epimerisation at the exocyclic position

Table 4. Profile of selected oxazoles



Compound	R ¹	R ²	hOT pK _i	Rat PK (iv 2 mg/kg, po 5 mg/kg)			
				Cl ^a	t _{1/2} ^b	AUC ^c	F ^d (%)
15		NH-Pr	8.9			225 ^e	
18			8.9			218 ^e	
19			8.8	35	1.4	1070 ^e	45
20			8.7	23	1.1	3633 ^e 1190 ^f	33
21			8.2	14	1.3	4200 ^e	69
22			9.0	19	1.4	5470 ^e 1800 ^f	~100 42

IV formulation: 5:95 20% polyvinylpyrrolidone in DMSO; 35% sulfobutylether-7-beta-cyclodextrin in water.

^a Clearance (mL/min/kg).

^b Half life (h).

^c AUC (hr ng/mL).

^d Bioavailability.

^e PO formulation 5:95 DMSO/PEG400 using amorphous.

^f PO formulation: hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)/Tween using crystalline material.

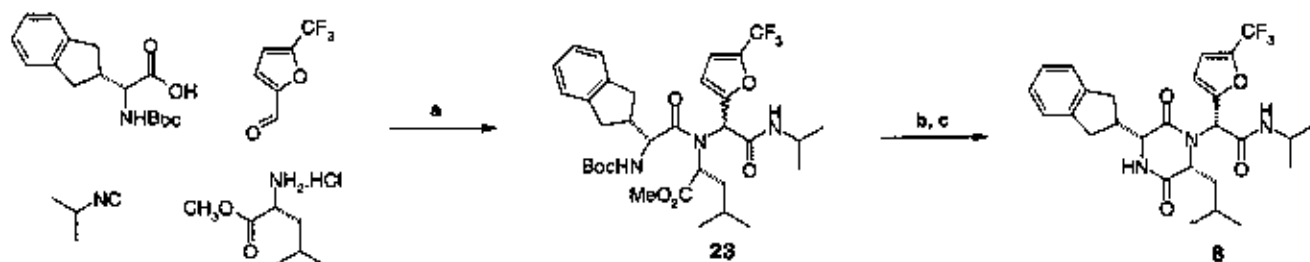
Table 5. Binding affinity at recombinant/native receptors

Receptor	GSK221149A K _i (nM)	Atosiban K _i (nM)
hOT	0.65	11
rOT	4.1	32
hV _{1a}	>12,000	0.15
hV _{1b}	>10,000	44
hV ₂	950	330

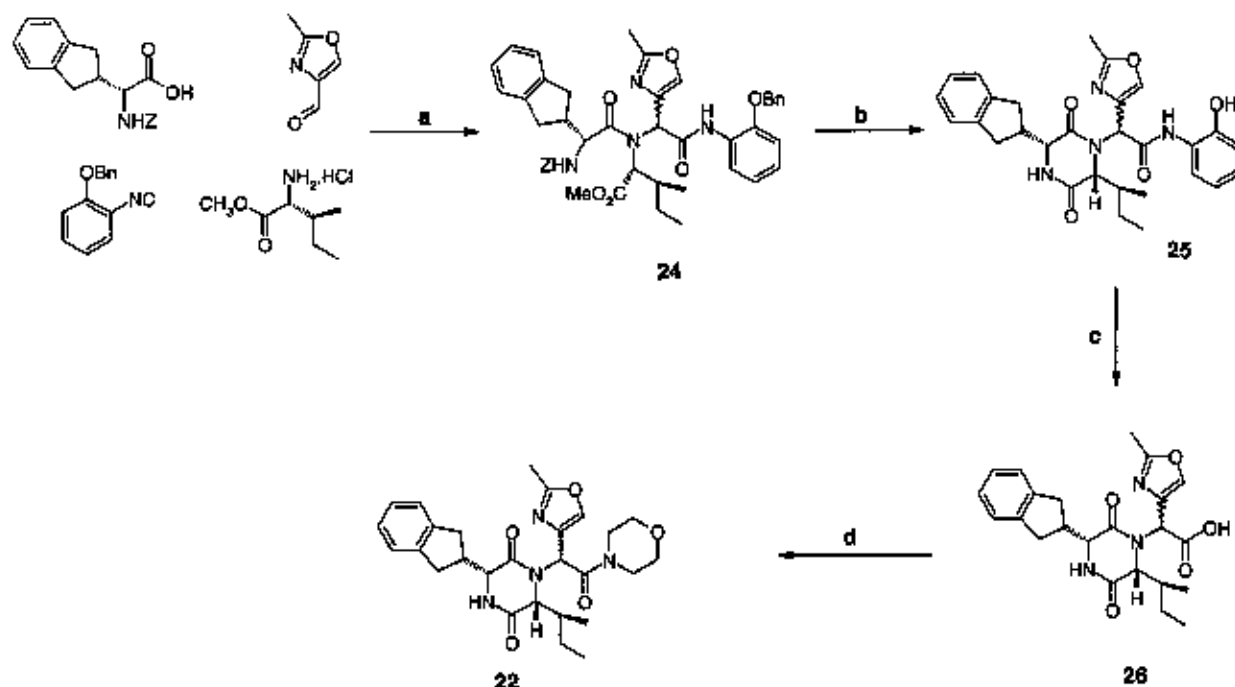
benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate followed by the addition of morpholine and subsequent column chromatography yielded homochiral GSK221149A.

In conclusion, GSK221149 has nanomolar affinity for the oxytocin receptor with >1400-fold selectivity over the closely related vasopressin receptors. GSK221149A has a good rat pharmacokinetic profile, low human microsomal clearance and has been shown to inhibit oxytocin-induced contraction in vivo in the anaesthetised rat.

and yielded the acids **26** with the required (*R*)-diastereoisomer as the major product. Acid activation with



Scheme 1. Reagents: (a) triethylamine, MeOH; (b) 4 M HCl in dioxan, MeOH; (c) triethylamine, DCM.



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) triethylamine, MeOH; (b) H_2 , Pd/C, ethanol/acetic acid; (c) carbonyl diimidazole, CH_2Cl_2 3 h then acetone/2 N HCl; (d) benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, dichloromethane 1 h then morpholine.

References and notes

- Vatish, M.; Thornton, S. *Expert Opin. Ther. Patents* **2002**, *12*(9), 1403.
- Schwartz, M. K.; Page, P. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1441.
- Dawood, M. Y. *Am. J. Perinatol.* **1989**, *6*, 167.
- Fuchs, A. R.; Fuchs, F.; Husslein, P.; Soloff, M. S. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* **1984**, *150*, 734.
- Kimura, T.; Takemura, M.; Nomura, S.; Nobunaga, T.; Kubota, Y.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Kumazawa, I.; Ito, Y.; Ohashi, K.; Koyama, M.; Azuma, C.; Kitamura, Y.; Saji, F. *Endocrinology* **1996**, *137*, 780.
- Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J. *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 1.
- Lundin, S.; Broeders, A.; Melin, P. *Clin. Endocrinol.* **1993**, *39*, 369.
- Manning, M.; Stoev, S.; Cheng, L. L.; Wo, N. C.; Chan, W. Y. *J. Pept. Sci.* **2001**, *7*, 449.
- Borthwick, A. D.; Davies, D. D.; Exall, A. M.; Livermore, D. G.; Solis, S. L.; Nerozzi, F.; Allen, M. J.; Perren, M.; Shabbir, S. S.; Woollard, P. M.; Wyatt, P. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *28*, 6956.
- The method for the binding assay is described in the following publication Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Chilcott, J.; Hickin, G.; Miller, N. D.; Woollard, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1301.
- HPLC based measurement of lipophilicity Valko, K.; Du, C. M.; Bevan, C.; Reynolds, D. P.; Abrahams, M. H. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1137.
- A human serum albumin coated HPLC column method Valko, K.; Nunhuck, S.; Bevan, C.; Reynolds, D. P.; Abrahams, M. H. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2236.
- Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Borthwick, A. D.; Davies, D. D.; Exall, A. M.; Hatley, R. J. D.; Irving, W. R.; Livermore, D. G.; Miller, N. D.; Nerozzi, F.; Solis, S. L.; Szardenings, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2579.
- Dimethyl, *tert*-butyl and isopropyl amides are generally equipotent in the binding assay.
- McCafferty, G. P.; Pullen, M. A.; Wu, C.; Edwards, R. M.; Allen, M. A.; Woollard, P. M.; Borthwick, A. D.; Liddle, J.; Hickey, D. M. B.; Brooks, D. P.; Westfall, T. D. *Am. J. Physiol.* **2007**, 293.
- Solis, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4735.

105
M
Customer No. 20482
Confirmation No. 6334

Attorney Docket No. PB60330

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: John LIDDLE 25 September 2009
Serial No.: 10/561,498 Group Art Unit: 1612
Filed: 19 December 2005 Examiner: Qazi, Sabiha Niam
For: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AND THEIR USE AS OXYTOCIN
ANTAGONISTS

RESPONSE

Dear Sir,

In response to the Examiner's Action mailed June 25, 2009, having a three month shortened statutory period for response, please enter the following amendments and remarks into the record.

Amendments to the Claims begin on page 2 of this paper.

Remarks begin on page 5 of this paper.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05-128767

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/496, A61K 31/5377, A61P 5/12.

Concepto Técnico No. 3877

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 Interna. 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

Descripción: Folios: 32 a 48 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 49 a 50 (como se radicó inicialmente)
Folios 74 a 75 (modificación)

Prioridad: 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

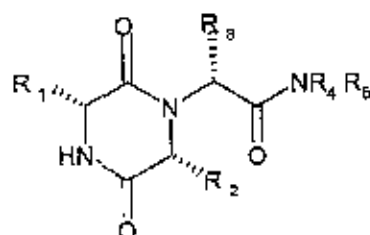
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

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

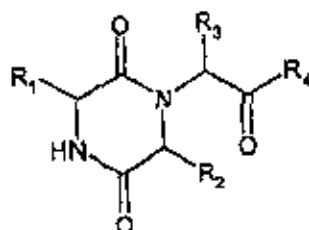
4. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

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-metilpropil	R ₂ = 1-metilpropil Folio 112
R ₃ = 2-metil-1,3-oxazo-4-il	R ₃ = 2-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 ₄ R ₅ = morfonilo	R ₄ = NR ₅ R ₆ = 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

- a) La reacción de un compuesto de fórmula (II) con la amina NHR_4R_5 para preparar amidas a partir de un ácido carboxílico.
- b) 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:

- a) 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).
- b) 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

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio contenido en los folios 98 a 99 que comprende un total de 5 reivindicaciones. Luego del estudio de dicho documento este despacho establece que el mismo no implica una ampliación de la protección contenida en la divulgación original y por lo tanto es aceptado para su estudio.

En cuanto a la novedad de la solicitud el solicitante afirma que: "...la aproximación que efectúa la SIC para evaluar la novedad de la presente invención resulta inapropiada, puesto que el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte

109

previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención."

En respuesta a este argumento, este despacho direcciona al solicitante al documento D2 especialmente los folios 107, 111 y 112 donde se divulgan en forma detallada y explícita los sustituyentes de R1-R3, por lo cual se considera que la divulgación del arte previo es suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar la información y obtener el compuesto aquí reclamado.

Argumenta el solicitante que: "...cuando una invención dada se encuentra de manera general incluida en una divulgación e inespecífica, pero la invención presenta una limitación que no se encuentra específicamente revelada o sugerida en el arte previo y además proporciona un efecto técnico inesperados, su novedad y su altura inventiva deben ser reconocidas"

Este despacho respetuosamente se permite remitir al solicitante al artículo 16 de la Decisión 486 en donde se define que una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. La anterior definición es contundente y no admite los conceptos de limitación y efecto técnico inesperados como excepciones. Por lo tanto este despacho no puede permitir que un compuesto seleccionado de un conjunto conocido en el estado de la técnica se le restituya la novedad por el simple hecho de presentarlo en forma individual. Igualmente, el artículo 21 de la decisión 486 establece que los productos ya patentados comprendidos en el estado de la técnica no serán objeto de nueva patente.

El solicitante argumenta que "...no es posible prever que los compuestos reclamados en la presente solicitud exhibirían propiedades sorprendentes e inesperadas, como antagonistas potentes y selectivos de oxitocina"

Esta oficina se permite aclararle al solicitante que el hecho de atribuirle un nuevo uso o un uso mejorado no le restituye la novedad a un compuesto conocido o ya divulgado en el estado de la técnica, tal y como lo establece el artículo 21 de la Decisión 486. Adicionalmente, D2 divulga en el folio 95 que los agentes antagonistas potentes y selectivos de oxitocina. Por lo tanto si es posible prever esta propiedad.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 5 (folios: 98 a 99)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3877	EXAMINADOR TECNICO Código No.202073
-------------------------------------	---