

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 06-127.750-00006-0000

Fecha: 2009-09-09 09:33:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Re: Expediente No. 06-127.750

Solicitud de patente de invención titulada: "PIPERAZINDIONAS COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE OXITOCINA"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMINTED

Nuestra Ref.: P2006/000267

RESPUESTA AL OFICIO N° 6847, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 176

DE FECHA 12 DE JUNIO DE 2009

(PRIMER 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 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**, del cual se han eliminado las Reivindicaciones 2, 10-15 y se han adicionado las Reivindicaciones 7 y 9 que reclaman las sales formadas por los compuestos de la 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.

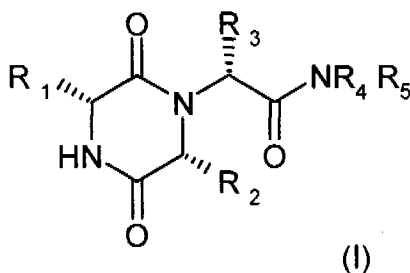
2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 10-14 no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 10 a 14 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO03/053443 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

El Examinador señala que los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los comprenden, se encuentran anticipadas por D1. Adicionalmente, el Examinador establece que el procedimiento de síntesis de la Reivindicación 15 también ha sido divulgado en D1.

b- i) En primer lugar deseo aclarar que los compuestos de la presente invención corresponden a derivados de dicetopiperazina potentes y selectivos sobre el receptor de oxitocina de fórmula:



en los cuales el sustituyente R³ corresponde específicamente a 2,6 o 4,6-dimetil-3-piridil. Es decir, cuando R³ es piridina, este anillo debe necesariamente estar sustituido por 2 grupos metilo.

D1 por su parte revela únicamente compuestos en los que la misma posición puede presentar un anillo de piridina no sustituido, o a los sumo, puede presentar únicamente un grupo metilo

en la posición 6 (D1, página 7, líneas 18 y 19). En conclusión, D1 no anticipa los compuestos específicamente reclamados en la presente invención.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que para poder establecer falta de novedad válida, D1 debería divulgar todas las limitaciones de la invención, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso. D1 revela compuestos similares pero no idénticos. La simple cercanía estructural no puede ser considerada como anticipación. De hecho, debo señalar que el Examinador, de manera incorrecta, ha elevado una afectación por novedad señalando la similitud estructural, pero no identifica compuestos idénticos a los reivindicados.

En este punto es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que D1, al no revelar el sustituyente piridina sustituido por dos metilos, no puede afectar su novedad.

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 dicetopiperazinas de Formula I, en los que el sustituyente R³ corresponde a 2,6 o 4,6 dimetil-3-piridil.

ii) Ahora bien, habiendo establecido la diferencia estructural entre los compuestos de la invención y D1, vale la pena resaltar el efecto técnico superior de los compuestos de la invención. Tal como se señala en el Capítulo Descriptivo, los compuestos de la presente invención exhiben una mejora sorprendente en el aclaramiento en microsomas, frente al compuesto del arte previo más cercano (Ejemplo 209 de D1).

iii) Por último, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, la Reivindicación 15 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

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>)

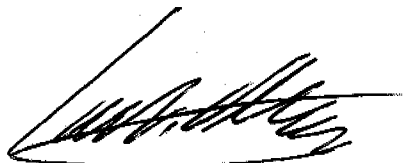
110
F2
4

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 Malta, Marruecos, Perú, Sudáfrica, Estados Unidos. Valga anotar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es equivalente al Capítulo Reivindicatorio concedido por la Oficina Europea de Patentes.

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.

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 el Despacho tenga 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:

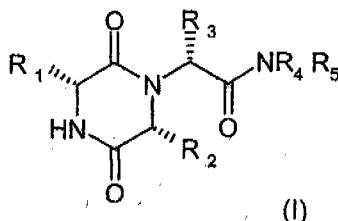
- Capítulo Reivindicatorio Modificado

111
43

5

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

1. Al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de fórmula (I)



en la que R₁ es 2-indanilo, R₂ es 1-metilpropilo, R₃ es un grupo seleccionado entre 2,6-dimetil-3-piridilo o 4,6-dimetil-3-piridilo, R₄ representa metilo y R₅ representa hidrógeno o metilo, o, R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan morfolino, sus derivados, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Al menos una entidad química según la Reivindicación 1, en la que R₂ es (1S)-1-metilpropilo.

3. Al menos una entidad química según las Reivindicaciones 1 o 2, seleccionada entre:

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N-metiletanamida,

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N,N-dimetiletanamida

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona,

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(4,6-dimetil-3-piridinil)-N,N-dimetiletanamida

(2R)-2-[(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil]-2-(4,6-dimetil-3-piridinil)-N,N-metiletanamida;

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(4,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona

114
112
f

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

4. Al menos una entidad química según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionada entre:

(2R,2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N-metiletanamida,

(2R)-2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N,N-dimetiletanamida,

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona,

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(4,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona,

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5. Al menos una entidad química según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionada entre:

(2R,2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N-metiletanamida,

(2R)-2-{(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-dioxo-1-piperazinil}-2-(2,6-dimetil-3-piridinil)-N,N-dimetiletanamida,

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona,

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

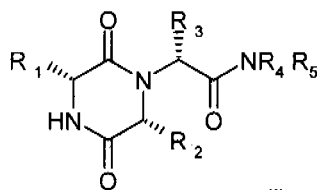
6. Al menos una entidad química según una cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionada entre:

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona,

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(4,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazinodiona.

7. Al menos una entidad química de fórmula (I)

113
115
113



(I)

donde R₁ es 2-indanil, R₂ es 1-metilpropil, R₃ es 2,6-dimetil-3-piridil, R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan morfolino, o una sal de adición del ácido, farmacéuticamente aceptable, del mismo, en donde el ácido se selecciona entre: ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, metanesulfónico, etanesulfónico, benzenosulfónico, p-toluensulfónico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico y maléico.

8. Al menos una entidad química según cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionada entre:

(3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil-2,5-piperazinodiona,
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

9. La sal Bencenosulfunato de (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-[(1R)-1-(2,6-dimetil-3-piridinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5-piperazindiona.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053443 A1

(51) International Patent Classification: **A61K 31/495**,
C07D 241/08, A61P 15/06, C07D 401/08, 401/12, 417/12,
403/12, 403/08, 405/14, 417/08, 403/06, 405/06, 417/06,
413/06, 409/06, 401/06, A61K 31/496

(21) International Application Number: PCT/EP02/14823

(22) International Filing Date:
20 December 2002 (20.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0130677.8 21 December 2001 (21.12.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO
GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BORTHWICK,
Alan, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **HAT-
LEY, Richard, Jonathan** [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). **HICKEY, Deirdre, Mary, Bernadette** [IE/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). **LIDDLE, John** [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). **LIVERMORE, David, George,
Hubert** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MASON, An-
drew, McMurtrie** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
MILLER, Neil, Derek [GB/GB]; GlaxoSmithKline,

Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). **NEROZZI, Fabrizio** [IT/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). **SOLLIS, Steven, Leslie** [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). **SZARDENINGS, Anna, Katrin** [DE/US];
c/o Affymax Research Institute, 4001 Miranda Avenue,
Palo Alto, CA 94304 (US). **WYATT, Paul, Graham**
[GB/GB]; c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: **GIDDINGS, Peter, John**; GlaxoSmithKline,
CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex
TW8 9GS (GB).

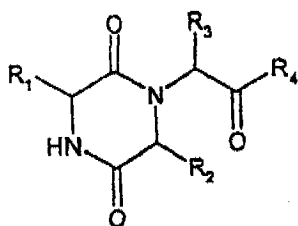
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: A method of treating or preventing diseases or conditions mediated through the action of oxytocin which comprises administering to a mammal in need thereof of an effective amount of a compound of the formula (I) and/or a physiologically acceptable derivative thereof, wherein the substituents have the meaning given in the description. Disclosed are also novel compounds of formula (I) and processes for their preparation.

115
112

SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS

5 This invention relates to the use of a class of diketopiperazine derivatives as potent and selective antagonists of oxytocin, to novel compounds within that class and to processes for their preparation.

10 USP5817751 describes combinatorial and solid phase methods for the synthesis of diverse diketopiperazine derivatives and the use of these methods to create libraries of diverse diketopiperazine derivatives.

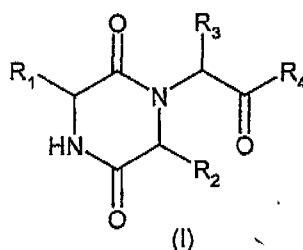
WO99/47549 describes diketopiperazine derivatives including 3-benzyl-2,5 diketopiperazine derivatives as inhibitors of fructose 1,6-bisphosphate (FBPase).
15 WO99/38844 describes a method for preparing N-[aliphatic or aromatic) carbonyl]-2-aminoacetamide compounds and their cyclisation to give inter alia diketopiperazine derivatives.

WO99/37304 describes oxaheterocyclyl compounds including oxapiperazinyl compounds that are inhibitors of Factor Xa.

20 The hormone oxytocin is potent contractor of the uterus and is used for the induction or augmentation of labour. Also the density of uterine oxytocin receptors increases significantly by >100 fold during pregnancy and peaks in labour (pre-term and term). Pre-term births/labour (between 24 and 37 weeks) causes about 60% of infant
25 mortality/morbidity and thus a compound which inhibits the uterine actions of oxytocin e.g. oxytocin antagonists, should be useful for the prevention or control of pre-term labour.

30 We have found a class of diketopiperazine derivatives which exhibit a particularly useful level of activity as selective antagonists at the oxytocin receptor.

35 The present invention thus a method of treating or preventing diseases or conditions mediated through the action of oxytocin which comprises administering to a mammal in need thereof of an effective amount of a compound of the formula (I)



and/or a physiologically acceptable derivative thereof, wherein:

R₁ represents aryl (C₁₋₄) alkyl or a 5-7 membered cycloalkyl group optionally substituted with one or more hydroxyl groups which is fused to an optionally substituted benzene ring;

- 5 R₂ represents C₁₋₆alkyl (optionally substituted by a C₁₋₂alkoxy, C₁₋₂alkylthio, di(C₁₋₂alkyl) amino or a C₃₋₆ cycloalkyl group) or C₃₋₆cycloalkyl, or 5-6 membered heterocyclic group containing a single hetero atom selected from O, S or N, which nitrogen atom carries a hydrogen atom or a methyl or ethyl group;

- 10 R₃ represents optionally substituted phenyl, a 5 or 6 membered hetero aryl group or a fused bicyclic ring system containing 9-10 ring members which may be a carbocyclic group or it may contain up to 3 heteroatoms selected from O, S or N and one of the fused rings is benzene;

R₄ represents OH or OC₁₋₄ alkyl (optionally substituted with C₁₋₄alkylcarbonyloxy) or NR₅R₆;

- 15 R₅ represents hydrogen, C₁₋₆alkyl (optionally substituted with C₁₋₄alkoxy) or C₃₋₇cycloalkyl;

R₆ represents hydrogen, C₁₋₄alkoxy, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₄alkyl [optionally substituted with one or more groups selected from, carboxyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, or C₁₋₄alkoxycarbonyl], C₂₋₄alkyl [optionally substituted with one or more groups selected from halogen, hydroxy,

- 20 C₁₋₄alkoxy or NR₇R₈ wherein R₇ and R₈ independently represent hydrogen or C₁₋₄alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3-7 membered saturated heterocyclic ring which may contain an additional heteroatom selected from O, S or N (and which heterocyclic group may be substituted by 1 to 3 groups selected from C₁₋₃alkyl, hydroxy, C₁₋₃ alkoxy (optionally substituted by C₃₋₆ cycloalkyl or optionally substituted phenyl), C₃₋₆cycloalkyl or NR_cR_d wherein R_c and R_d each independently represent a group selected from C₁₋₃alkyl (optionally substituted by C₃₋₆ cycloalkyl or optionally substituted phenyl) or C₃₋₆ cycloalkyl)] or R₆ represents a phenyl or benzyl group (optionally substituted by one or more methoxy or benzyloxy groups) or an optionally substituted heteroaryl methyl group or a heteroaryl group or C₃₋₇ cycloalkyl or
- 30 the group CH₂CONR₉R₁₀ wherein R₉ represents hydrogen or C₁₋₄alkyl, R₁₀ represents hydrogen, C₁₋₄alkyl optionally substituted by a 5 or 6 membered heteroaryl group or R₉, R₁₀ and the nitrogen atom to which they are attached together form a 5 or 6 membered saturated heterocyclic ring and wherein the 6 membered heterocyclic group may contain an additional heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and the additional
- 35 nitrogen atom either carries a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkanoyl group; or R₅ and R₆ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3 to 7 membered saturated heterocyclic ring which heterocycle may contain an additional heteroatom selected from oxygen, sulphur and nitrogen and wherein the sulphur atom may be in an oxidised form e.g. SO₂ and the additional nitrogen atom either carries a
- 40 hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl or a C₁₋₄alkanoyl group or a C₁₋₄alkylsulphonyl group or a C₁₋₃ alkoxyC₂₋₄ alkyl [and which heterocyclic groups may be substituted by one or more halogen atoms or a group selected from C₁₋₃alkyl, hydroxy, oxo, C₃₋₆cycloalkyl or NR_eR_f

117
117

The term alkyl as a group or part of a group refers to a straight or branched alkyl group e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, t-butyl, pentyl or hexyl.

- 5 The term C₃₋₆ cycloalkyl as a group or part of a group includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl groups. The term C₃₋₇cycloalkyl also includes cycloheptyl.

The term halogen refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

- 10 Unless otherwise specified the term optionally substituted phenyl refers to a phenyl group which may be substituted by 1 to 3 substituents which may be the same or different and selected from halogen, hydroxy, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1-3 halogen atoms or NR_gR_h [wherein R_g is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, R_h is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, or R_g and R_h together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 to 7 membered
- 15 ring, which ring is saturated and may contain an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulphur]), C₁₋₄ alkylsulphonyl, carboxyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, di(C₁₋₄alkyl)aminocarbonyloxy, C₁₋₄alkoxy (optionally substituted by 1-3 halogen atoms, amino, C₁₋₄ alkylamino or di-(C₁₋₄alkyl) amino), phenyl (optionally substituted by halogen or alkylaminosulphonyl), C₁₋₄alkoxy, NR_aR_b [wherein R_a is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, R_b is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkanoyl or C₁₋₄ alkylsulphonyl or R_a and R_b together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 to 7 membered
- 20 ring, which ring is saturated and may be substituted by hydroxyl or 1 or 2 C₁₋₄alkyl groups or may be spiro-fused to a dioxalane ring or may contain an additional heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulphur and may be substituted by 1 or 2 C₁₋₄alkyl groups, or which ring is unsaturated and contains 1-3 additional nitrogen atoms], a 5 or 6 membered heteroaryl group, an optionally N-substituted aminocarbonyl or aminosulphonyl group (wherein the substituents may be 1 or 2 C₁₋₄ alkyl groups) or a dihydroxyboryl group).
- 25
- 30 The term 5 membered heteroaryl refers to a 5 membered ring which contains a heteroatom selected from oxygen, sulphur or nitrogen and which may also contain from 1 to 3 additional nitrogen atoms and which groups may be substituted by 1 or more groups selected from halogen, trifluoromethyl, C₁₋₄ alkyl, cycloalkyl, heteroaryl, saturated heterocyclic, or phenyl groups. Examples of such 5 membered heteroaryl groups include
- 35 furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl or tetrazolyl and these heterocycles may be substituted as described above.

- 40 The term 6-membered heteroaryl group refers to a 6-membered unsaturated ring which contains from 1 to 3 nitrogen atoms and which may be substituted by 1 to 3 C₁₋₄ alkyl groups, or trifluoromethyl, or alkoxy groups. Examples of such groups include pyridyl, methylpyridyl, trifluoromethylpyridyl, pyrimidinyl and triazinyl.

(1-t-butyl-tetrazol-5-yl)phenyl, 4-methylaminophenyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-diethylaminophenyl, 4-acetylaminophenyl, 3-acetylaminophenyl, 4-hydroxy-3-acetylaminophenyl, 4-methylsulphonylaminophenyl, 4-N-methylpiperazinophenyl, 4-N-pyrrolidinophenyl, 2-fluoro-4-(4-morpholino)phenyl, 4-(4-morpholino)phenyl, 4-(4-hydroxypiperidino)phenyl, 2-fluoro-4-(4-hydroxypiperidino)phenyl, 3-(1-pyrazolyl)phenyl, 4-(1-pyrazolyl)phenyl, 4-(1-3,5 di-t-butylpyrazolyl)phenyl, 3-(1-imidazolyl)phenyl, 4-(1-imidazolyl)phenyl, 4-(1-1,2,4-triazolyl)phenyl, 4-(1-1,2,3-triazolyl)phenyl, 4-(2-4,-t-butylthiazolyl)phenyl, 4-(5-2-t-butyltetrazolyl)phenyl, 4-(4-spiro-1,3-dioxolanyl)piperidinophenyl, 4-(4-fluorophenyl)phenyl, 4-(4-ethylaminosulphonylphenyl)phenyl, 4-dimethylaminoethoxyphenyl or 3-(dihydroxyboryl)phenyl.

When R₃ is a 5 or 6 membered heteroaryl group suitable examples of such groups include 2-furanyl, 3-thienyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 4-bromo-2-thienyl, 5-bromo-2-thienyl, 5-chloro-2-thienyl, 3-fluoro-5-methyl-2-thienyl, 5-fluoro-2-thienyl, 5-methyl-2-thienyl, 5-methyl-2-furanyl, 5-bromo-2-furanyl, 4,5-dimethyl-2-furanyl, 2,3-dimethyl-5-thienyl, 5-trifluoromethyl-2-furanyl, 2-furanyl-4-carboxylic acid methylamide, 2-furanyl-5-carboxylic acid methylamide, 2-pyridyl, 6-methyl-2-pyridyl, 6-methyl-3-pyridyl, 6-hydroxy-3-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-trifluoromethyl-3-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3,5-pyrimidinyl, 2-thiazolyl, 4-oxazolyl, 4-thiazolyl, 2-methyl-4-oxazolyl, 2-ethyl-4-oxazolyl, 2-cyclopropyl-4-oxazolyl, 2-trifluoromethyl-4-oxazolyl, 2,5-dimethyl-4-oxazolyl, 4-thiazolyl, 2-methyl-4-thiazolyl, 2-trifluoromethyl-4-thiazolyl, 2-trifluoromethyl-5-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 1-methyl-4-pyrazolyl, 1,3-dimethyl-5-pyrazolyl, 5-(2-pyridyl)-2-thienyl, 2-(4-morpholino)-5-thiazolyl or 2-(4-methyl-1-piperazino)-5-thiazolyl.

When R₃ is an optionally substituted fused bicyclic ring system examples of suitable groups include 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl, 1,3-benzothiazol-6-yl, 1-methyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl, 1-methyl-1H-1,2,3-benzotriazol-6-yl, 1,2,3-benzothiadiazol-6-yl, 2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 2-methyl-1,3-benzoxazol-6-yl, 1-benzofuran-5-yl, 1-methyl-1H-lindol-5-yl, 1-benzothien-5-yl, 1-benzofuran-6-yl, 1H-indol-6-yl, 1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl, 1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl, 3-methyl-1,2-benzoisoxazol-5-yl, 2-fluoro-1-benzofuran-5-yl, 1H-indol-5-yl, 2-methyl-1H-benzofuran-5-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1-benzofuran-2-yl or 1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl.

When the group R₁ is a 5-7 membered cycloalkyl group which is fused to an optionally substituted benzene ring the optional substituents may be from 1 to 3 groups which may be the same or different and selected from halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, trifluoromethyl, nitro, carboxyl, alkoxycarbonyl or carboxamido.

121
119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	06-127750
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11355
	Folios	10

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/006760
Fecha de Presentación Internal. 21-06-2005

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: 41 a 66 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 67 a 70 (como se radicó inicialmente)
Folios 112 a 114 (modificación)

Prioridad: Folio: 1
Fecha: 23-06-2004; país y número: GB 0414093.5.

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "NUEVOS COMPUESTOS"

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

Solución: Derivados de dicetopiperazina

IPC: A61K 31/496, A61K 31/496, C07D 401/106.

3. De la solicitud de Patente

a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 reclama los solvatos de los compuestos de la fórmula I. La descripción carece de información que le permita al experto en la materia establecer el tipo de solvatos reclamados y obtenerlos.

La expresión "sus derivados farmacéuticamente aceptables" de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, es ambigua. No es claro a que derivados se refiere el solicitante ya que esta frase puede abarcar una gran cantidad de compuestos obtenidos mediante modificaciones simples a la estructura presentada, pero la descripción no contempla dichos compuestos ni ejemplifica la manera de obtenerlos, por lo tanto una persona capacitada en la materia técnica no podría ejecutar la invención.

En la reivindicación 3, el sexto compuesto reclamado posee un error tipográfico, se debe sustituir el IR por 1R

La reivindicación mencionada no cumple con el requisito sustento por la descripción art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22.

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 23-06-2004

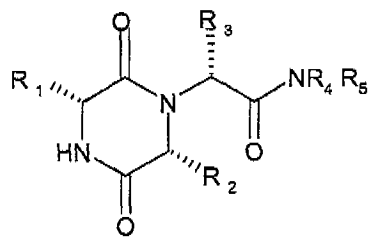
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO03-053443	SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS	03-07-2003

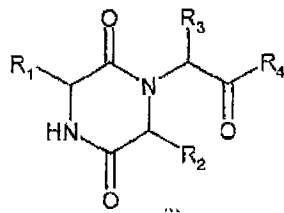
5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 dice: Una entidad 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
	WO 03/053443
R ₁ = 2-indanilo	R ₁ = 2-indanilo Pág. 8 línea 6
R ₂ = 1-metilpropilo	R ₂ = 1-metilpropilo Pág. 8 línea 7
R ₃ = 2,6-dimetil-3-piridilo 4,6-dimetil-3-piridilo.	R ₃ = 2,6-dimetil-3-piridilo 4,6-dimetil-3-piridilo. Pág. 2 líneas 9-12 (grupo heteroaril de 5 o 6 miembros) Pág. 4, líneas 39-42 (el término heteroaril de 6 miembros se refiere a un anillo insaturado que contiene de 1 a 3 átomos de N y que puede estar sustituido por 1 a 3 grupos alquil C ₁₋₄)
R ₄ = metilo	R ₄ = NR ₅ R ₆ Pag. 8 línea 14 R ₅ = metil Pág. 2 línea 15
R ₅ = Hidrógeno o metilo	R ₆ = hidrógeno ó metilo Pág. 2 línea 17
NR ₄ R ₅ = morfoliono	R ₄ = NR ₅ R ₆ = morfolino Pág. 10 línea 28

Se evidencia a partir de la tabla anterior que los compuestos reclamados en la presente solicitud ya se habían divulgado en D1. En consecuencia las reivindicaciones 1 a 9 no son nuevas.

La reivindicación 10 reclama una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de la fórmula (I) junto con más vehículos farmacéuticamente aceptables. D1 en la página 85 reclama una composición

124
122

que contiene los derivados que reclama la presente solicitud junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. En consecuencia la reivindicación 9 carece de novedad.

En consecuencia el procedimiento de la reivindicación 15 no tiene novedad

6. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03/053443	1-10	NOVEDAD

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio contenido en los folios 112 a 114 con un total de 10 reivindicaciones. Luego del estudio de este documento, esta oficina establece que el mismo no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud original y por lo tanto en aceptado para el estudio de Patentabilidad.

El solicitante expresa que en los compuestos de la invención el sustituyente R³ corresponde específicamente a 2,6 o 4,6-dimetil-3-piridil. Es decir, cuando R³ es piridina, este anillo debe necesariamente estar sustituido por 2 grupos metilo.

Según el solicitante D1 por su parte revela únicamente compuestos en los que la misma posición puede representar un anillo de piridina no sustituido, o a lo sumo, puede presentar únicamente un grupo metilo en la posición 6 (D1, página 7, líneas 18 y 19). En conclusión, D1 no anticipa los compuestos específicamente reclamados en la presente invención

Esta oficina difiere de los argumentos del solicitante por cuanto D1 ya divulgaba los compuestos reclamados en la presente solicitud lo cual se encuentra claramente establecido en el numeral 5 del presente documento, donde se compara uno a uno los elementos que caracterizan los compuestos de la presente solicitud frente a los divulgados por la anterioridad. Ahora bien, D1 si contempla que R³ pueda ser 2,6 o 4,6-dimetil-3-piridil, ya que define en la página 2 línea 9 que R³ puede ser un heteroaril de 6 miembros, posteriormente en la página 4 líneas 39 a 41, aclara que el término grupo heteroaril de 6 miembros se refiera a un anillo insaturado de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno que puede estar substituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₄. En consecuencia esta definición del sustituyente R³ abarca los compuestos 2,6 o 4,6-dimetil-3-piridil.

En cuanto a los ejemplos de sustituyentes divulgados en página 7, líneas 18 y 19, se remite al solicitante a la página 7 línea 13, en donde se aclara que estos solo son ejemplos de algunos de los grupos que representa R³, pero la definición establecida para este radical también comprende el anillo de piridina sustituido por dos grupos metilo como se discutió anteriormente. En conclusión D1 si anticipa los compuestos reclamados en la presente invención.

El solicitante argumenta que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y

123
125

cada una de las características técnicas de la invención. En el presente caso, es claro que D1, al no revelar el sustituyente piridina sustituido por dos metilos, no puede afectar su novedad

Como ya se explico en el numeral 5 D1 si revela el sustituyente piridina sustituido por dos metilos y por lo tanto afecta la novedad de la presente solicitud. Igualmente se remite al solicitante al artículo 16 donde se define que una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Los compuestos de la fórmula Markush de D1 incluyen en su alcance compuestos de la solicitud aún cuando no sean nombrados específicamente, por lo que son divulgaciones equivalentes de los mismos compuestos, afectando así D1 la novedad de la solicitud.

El solicitante solicita que de insistir en su argumentación contra la novedad que se indique explícitamente los apartes de D1 que revelan dicetopiperazinas de fórmula I, en los que el sustituyente R^3 corresponde a 2,6 o 4,6-dimetil-3-piridil.

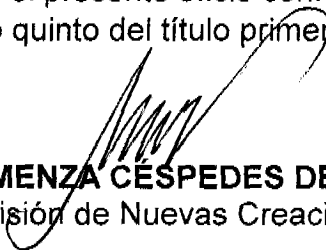
Esta oficina remite al solicitante al numeral 5 del presente documento donde se atiende dicha solicitud.

El solicitante argumenta que el efecto técnico de los compuestos de la presente invención es superior a los de los compuestos de D1.

Esta oficina no considera relevante esta afirmación por cuanto los compuestos reclamados en esta solicitud ya se habían divulgado en D1 y en consecuencia no puede existir dicha superioridad.

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.

Notifiquese 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
_____ **09 OCT. 2009**

CONCEPTO TÉCNICO No. 3274	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--

CR.