

3/1/08

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062231- -00004-0000

Fecha: 2008-04-24 16:03:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

Ref.: Expediente No. 07-062.231

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE (3R,6R) - 3- (2,3-DIHIDRO- 1H- INDEN- 2- IL) - 2,5- PIPERAZINADIONA 1,6 SUSTITUIDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE OXTOCINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRABAJO DE PARTO PRE- TÉRMINO, DISMENORREA Y ENDOMETRIOSIS"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Nuestra Ref.: P2007/000088

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 590

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$420.000 pesos

L.M3/P2007/000088 08/04/08

5872

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 No. 07-062231-00004-0000
 Fecha: 2008-04-24 16:03:51 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASENACIONAL
 Act. 538 PETICION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,036
 FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Signature]

317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062231- -00004-0000

NIT : 80017601

Fecha: 2008-04-24 16:03:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,076
FECHA : ABRIL 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	598754	23/04/2008	5,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-62231

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **590** DE

FECHA **31 DE MARZO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE JUNIO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(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 Classification⁷: **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). **HATLEY, Richard, Jonathan** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **HICKEY, Deirdre, Mary, Bernadette** [IE/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LIDDLE, John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LIVERMORE, David, George, Hubert** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MASON, Andrew, 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]; GlaxoSmithKline, 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.

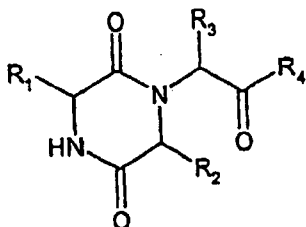
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED DIKETOPIPERAZINES AS OXYTOCIN ANTAGONISTS



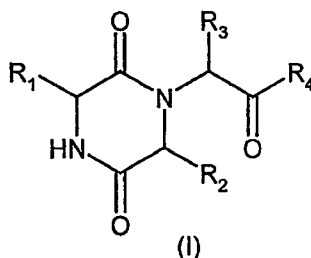
(I)

(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.

380

Claims

1. A method of treating or preventing diseases or conditions mediated through the
 5 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:
- 10 R_1 represents aryl (C_{1-4}) 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;
- R_2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted by a C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} alkylthio, di(C_{1-2} alkyl) amino or a C_{3-6} cycloalkyl group) or C_{3-6} cycloalkyl, or 5-6 membered heterocyclic group
 15 containing a single hetero atom selected from O, S or N, which nitrogen atom carries a hydrogen atom or a methyl or ethyl group;
- R_3 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
 20 rings is benzene;
- R_4 represents OH or OC_{1-4} alkyl (optionally substituted with C_{1-4} alkylcarbonyloxy) or NR_5R_6 ;
- R_5 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl (optionally substituted with C_{1-4} alkoxy) or C_{3-7} cycloalkyl;
- 25 R_6 represents hydrogen, methyl, C_{1-4} alkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-4} alkyl [optionally substituted with one or more groups selected from: carboxyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, or C_{1-4} alkoxycarbonyl], C_{2-4} alkyl [optionally substituted with one or more groups selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy or NR_7R_8 wherein R_7 and R_8 independently represent hydrogen or C_{1-4} alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached to
 30 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 C_{1-3} alkyl, hydroxy, C_{1-3} alkoxy (optionally substituted by C_{3-6} cycloalkyl or optionally substituted phenyl), C_{3-6} cycloalkyl or NR_cR_d wherein R_c and R_d each independently represent a group selected from C_{1-3} alkyl (optionally substituted by
 35 C_{3-6} cycloalkyl or optionally substituted phenyl) or C_{3-6} cycloalkyl]] or R_6 represents a phenyl or benzyl group (optionally substituted by one or more methoxy or benzyloxy groups) or an optionally substituted heteroarylmethyl group or a heteroaryl group or C_{3-7}

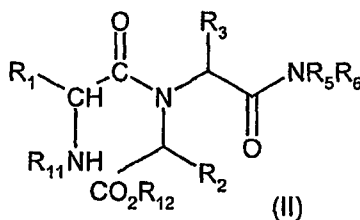
381

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or claim 2 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

13. The use of compound of formula (I) as defined in claim 1 for the manufacture of a medicament for antagonising the effects of oxytocin on the oxytocin receptor.

14. A process for the preparation of compounds of formula (I) wherein R_4 is the group NR_5R_6 which comprises:

10 (a) cyclisation of the compound of formula (II)



15 wherein R_1 , R_2 and R_3 have the meanings defined in formula (I) R_{11} is hydrogen and R_{12} is a C_{1-3} alkyl group in a suitable solvent or

(b) reacting a compound of formula (I) wherein R_4 is hydroxyl or an activated derivative thereof with the amine NHR_5R_6 wherein R_5 and R_6 have the meaning defined in formula (I) under the standard condition for preparing amides from a carboxylic acid and an amine.

(c) reacting a compound of formula (I) wherein R_4 is the group NR_5R_6 and R_5 is hydrogen and R_6 is 2-hydroxyphenyl with carbonyldiimidazole or thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent and subsequent reaction of the product thus formed with amine NHR_5R_6 .

15. A process for preparing compounds of formula (I) wherein R_4 is hydroxyl by reacting a compound of formula (I) wherein R_4 is the group NR_5R_6 and R_5 is hydrogen and R_6 is 2-hydroxyphenyl with carbonyldiimidazole or thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent and subsequent reaction of the product thus formed with aqueous acetone.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos Olarte
Apoderado

ASUNTO	Radicación	07 62231
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10876
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/GB2005/005007		
Fecha de Presentación Internal.	22/12/2005		

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

- 1.1. Descripción: Folios 157 - 313
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 314 – 338
- 1.3. Prioridad: Presentada en Gran Bretaña el 23.12.04, bajo el número 0428235.6

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Derivados de (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,5-piperazinadiona 1,6-sustituida como antagonistas de receptores de oxitocina

para el tratamiento de trabajo de parto pre-término, dismenorrea y endometriosis”.

Según las reivindicaciones 1-127 se refiere a compuestos derivados de (3R,6R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,5-piperazinadiona 1,6-sustituida de fórmula I, a los derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, su método de síntesis y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de más compuestos que sean activos como antagonistas de oxitocina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de la presente solicitud que son activos en el tratamiento de parto pre-termino, dismenorrea y endometriosis.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/496

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El término “derivado” de las reivindicaciones 1, 2, 20-22 es muy amplio y puede comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal d)

- El contenido de las reivindicaciones 25-26, que trata de “Un método para tratar o prevenir...”, no es patentable, debido a que se relaciona con métodos de tratamiento aplicados al ser humano o a animales.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 23-24, que trata de “El uso de al menos una entidad química...”, no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 23.12.04, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

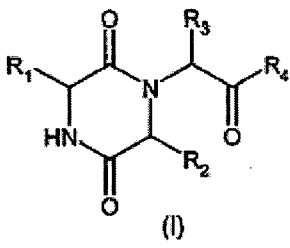
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 03053443	“dicetopiperazinas como	03.07.03

	antagonistas de oxitocina”	
--	----------------------------	--

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación WO 03053443 se relaciona con compuestos de fórmula



, así como sus sales y composiciones farmacéuticas que los contienen y su método de síntesis por ciclización, los compuestos son activos como antagonistas de oxitocina. La diferencia con los compuestos de la presente solicitud radica en la naturaleza de los sustituyentes A y B de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual proveer compuestos derivados piperazina que son antagonistas de oxitocina, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que un técnico medio estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1 y modificar los compuestos allí revelados y obtener los compuestos de la presente solicitud, con la expectativa de que éstos mantuvieran su acción como antagonistas de oxitocina.

Finalmente, no se demuestra un efecto mejorado o sorprendente de los compuestos de la presente solicitud en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

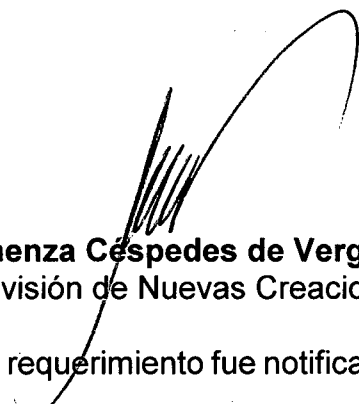
8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 03053443	1-22, 27	Nivel Inventivo

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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 SET. 2003

CONCEPTO TECNICO No. 3203	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---