Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santafé de Bogotá, D.C.

02-01- 444

Re.: Expediente No. 00 - 30.779

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recaida en este expediente, me permito manifestarles lo siguiente:

1.- Debidamente traducidas las copias oficiales de las solicitudes básicas de patente inglesas fueron ya acompañadas con mi escrito presentado el 9 de Mayo del 2000.

2.- Modifico el título de la invención en la siguiente forma

" COMPUESTOS FARMACEUTICOS DE PIRIMIDINONA "

3.- Acompaño el arte final por triplicado.

4.- Por motivo de lo anterior, acompaño nueva carátula, extracto, tarjeta de archivo temático y tarjeta de propietario.

Le solicito continuar el trámite de esta petición.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

De Ustedes atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2978 del C.S.J.

187

MA PATENTE DE INVENCION

Folio 195

asificación Internacional de Patentes A61K 31/505

lecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que

de la invención (Art.26-e).

invención

os a partir
os Países

tenidos o
indígenas,
ido en la

Exp
Sol
Con

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

Item	Expediente No	00030779 No de unidades	No de Folio √
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO ✓	1	
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

186

Castillo Grau & Associate
LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

rte
3md -

'tico folios 194 y '193. y Extracto para publicación folios 108-191.

EXAMINADOR TÉCNICO
202038

Bogotá D. C., Abril 3 de 2002

196

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

188

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio ~~196~~

416
2002-04-16

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GERMÁN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-30779**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**728**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 15 ABR 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 28-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI___NO_X_se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

189
197

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Folios: 2

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Código 02-01-538
Expediente No. 00-30.779
Solicitud de Patente
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

En relación con el Expediente de la referencia por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarles se sirvan proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Para tal efecto acompaño el comprobante de pago por concepto de $ 318.000.oo, recibo No. 74. 314/02

De Ustedes Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. # 2.978 del C.S.J.

190 ~~198~~

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Folios: 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 74,314
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6633317	06/11/2002	3,350,200.00

***** C O N C E P T O *****

SENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	65 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
	TOTAL : $	318,000.00

RESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

191/199

379
2005-05-05

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor **Oficio N°** 12729
Germán Castillo Grau
Apoderado

REFERENCIA	**Radicación**	**00 30779**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**430**
	Folios	**007**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 30779, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

. Descripción: folios 4-19
. Ejemplos: folios 19-79
. Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 80-85
. Se reivindica prioridad, presentada en Gran Bretaña el 01.05.99, bajo el número 9910048.9 y la 0002096.6 de 28.01.00

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de pirimidinona de fórmula (I), su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen. Tales compuestos son inhibidores de la enzima Lp-PLA2 para el tratamiento de la aterosclerosis.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/505

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, los términos "grupo arilo o heteroarilo" y "cadena lateral de aminoácido" utilizados en el capítulo reivindicatorio son tan generales que abarcan compuestos que pueden diferir de los compuestos revelados en la descripción y los ejemplos de la presente solicitud. No es razonable asumir que todos los compuestos que caen dentro de éstas definiciones tan generales puedan tener una actividad biológica equivalente.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Excepciones a la patentabilidad

El art. 20 d de la decisión 486 contempla que *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

El contenido de las reivindicaciones 18 y 19 que trata de "Un método para tratar una enfermedad...", no es patentable.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 01.05.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	GB 1582527	"Derivados de pirimidona y tiopirimidona"	07.01.81

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La publicación GB 1582527 se relaciona con derivados de pirimidona y tiopirimidona que tienen actividad bloqueadora de los receptores de la histamina H2.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer compuestos derivados de pirimidona que tienen actividad biológica (esto debido a la utilización de términos generales en el capítulo reivindicatorio, tal como se explicó en el punto de claridad de la solicitud), es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen una actividad biológica.

Un técnico con sus conocimientos y las enseñanzas de los documentos citados llegaría a sintetizar los compuestos que se pretenden proteger.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	GB 1582527	1-17, 20	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 la 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 Nº 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 05 MAY 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 0557	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código 202024

194/202

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 582 527

1 582 527

(21) Application No. 53001/75 (22) Filed 29 Dec. 1975
(21) Application No. 48605/76 (22) Filed 22 Nov. 1976
(23) Complete Specification filed 25 March 1977
(44) Complete Specification published 7 Jan. 1981
(51) INT CL³ C07D 401/00; A61K 31/505; C07D 403/00, 405/00, 409/00, 413/00, 417/00; (C07D 401/00, 213/04, 215/02, 217/00, 233/54, 239/46); (C07D 403/00, 233/54, 237/06, 239/24); (C07D 403/00, 239/46, 241/10); (C07D 405/00, 233/54, 239/46, 307/34); (C07D 409/00, 233/54, 239/46, 333/04); (C07D 413/00, 233/54, 239/46, 263/30); (C07D 417/00, 213/04, 233/54, 275/00, 277/20, 285/04)
(52) Index at acceptance
C2C 1371 1380 1382 1410 1440 1470 1510 1530 1534 1535 1590 1600 1601 1620 200 213 215 220 22Y 246 247 250 251 252 253 254 255 256 25Y 28X 29X 29Y 304 305 30Y 311 313 314 31Y 321 322 326 32Y 332 337 339 351 352 355 360 361 364 365 366 367 368 36Y 371 372 373 376 37X 37Y 387 43X 440 451 453 45Y 461 462 463 464 491 553 612 614 620 624 625 628 62Y 630 638 650 652 655 656 658 65X 662 670 672 680 682 694 758 761 762 770 802 80Y AA BB BK LF LK MB MC MD NB NG NL QS RM UL

(19)

(72) Inventors GRAHAM JOHN DURANT, CHARON ROBIN GANELLIN and THOMAS HENRY BROWN

(54) PYRIMIDONE DERIVATIVES AND THIOPYRIMIDONE

(71) We, SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, of Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, England, a British company, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

This invention relates to pyrimidone derivatives, to processes for preparing these compounds and to pharmaceutical compositions containing them.

Many physiologically active substances elicit their biological actions by interaction with specific sites known as receptors. Histamine is such a substance and has a number of biological actions. Those biological actions of histamine which are inhibited by drugs commonly called "anti-histamines" of which mepyramine, diphenhydramine and chlorophenirامine are examples, are mediated through histamine H_1-receptors (Ash and Schild, *Brit. J. Pharmac. Chemother*, 27, 427, (1966)), and drugs with this activity are hereinafter referred to as histamine H_1-antagonists. However, other of the biological actions of histamine are not inhibited by histamine H_1-antagonists and actions of this type which are inhibited by a compound described by Black et al. (*Nature*, *236*, *385*, (1972)) and called *burimade* are mediated through receptors which are defined by Black et al. as histamine H_2-receptors. Thus histamine H_2-receptors may be defined as those histamine receptors which are not blocked by mepyramine but are blocked by burimamide. Compounds which block histamine H_2-receptors are referred to as histamine H_2-antagonists.

Blockade of histamine H_2-receptors is of utility in inhibiting the biological actions of histamine which are not inhibited by histamine H_1-antagonists. Histamine H_2-antagonists are therefore useful, for example, as inhibitors of gastric acid secretion, as anti-inflammatory agents and as agents which act on the cardiovascular system, for example, as inhibitors of the effects of histamine on blood pressure. In the treatment of certain conditions, for example, inflammation and in inhibiting the actions of histamine on blood pressure, a combination of histamine H_1- and H_2-antagonists is useful.

The ingredients are screened, mixed and filled into a hard gelatin capsule.

Similarly, the other compounds of Formula I may be formulated into pharmaceutical compositions by the procedures of Examples 20 and 21.

The pharmaceutical compositions prepared as in the foregoing examples are administered to a subject within the dose ranges given hereabove to block histamine H_2-receptors.

EXAMPLE 22.

2 - [2 - (5 - methyl - 4 - imidazolylmethylthio) - ethylamino] - 5 - (3-quinolylmethyl) - 4 - pyrimidone trihydrochloride

(i) A solution of 3-quinolineacrylic acid (63.71 g) and concentrated sulphuric acid (25 ml) in ethanol (350 ml) was refluxed for 18 hours. The product was obtained according to the procedure of Example 8 (i), giving ethyl 3-quinolineacrylate, m.p. 86.5—88° (Ex ethanol-water).
(Found: C, 73.8; H, 5.8; N, 6.0; $C_{14}H_{13}NO_2$ requires: C, 74.0; H, 5.8; N, 6.2%)

(ii) 3-quinolineacrylate (51.68 g) was dissolved in ethanol (170 ml) and hydrogenated at 37° and a pressure of 50 psi using 10% Palladium on charcoal to give ethyl 3-quinolinepropionate.

(iii) Ethyl 3-quinolinepropionate (47.99 g) and ethyl formate (16.3 g) were added over a period of 3 hours to a stirred mixture of sodium wire (4.8 g) and dry ether (150 ml) cooled by an ice-bath. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature, evaporated to dryness and the residue was treated with thiourea (15.9 g) and ethanol (130 ml) and refluxed for 7 hours. The mixture evaporated to dryness and the residue was dissolved in water and acetic acid added to pH 4. The mixture was filtered to give 5 - (3 - quinolinemethyl) - 2-thiouracil, m.p. 281—6° (decomp.) (ex. acetic acid-water).

(iv) A solution of 5 - (3 - quinolinemethyl) - 2 - thiouracil (17.51 g), methyl iodide (9.2 g) and sodium hydroxide (5.4 g) in water (200 ml) and ethanol (200 ml) was stirred at 75° for 1 hour, allowed to cool and acetic acid added to pH 4 to give 5 - (3 - quinolinemethyl) - 2 - methylthio - 4 - pyrimidone, m.p. 215.5—218° (ex. ethanol).

(v) An intimate mixture of 5 - (3 - quinolinemethyl) - 2 - methylthio - 4 - pyrimidone (2.1 g) and 2 - (5 - methyl - 4 - imidazolylmethylthio) - ethylamine 1.3 g) was heated at 150—5° for 6 hours. The cooled mixture was triturated with hot water and treated with dilute ethanolic HCl to give the title compound, m.p. 184—9° (ex. ethanol-water).

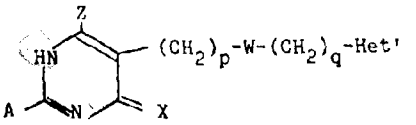
EXAMPLE 23.

2 - [2 - (2 - thiazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (3 - quinolylmethyl)-4 - pyrimidone trihydrochloride

An intimate mixture of 5 - (3 - quinolinemethyl) - 2 - methylthio - 4 - pyrimidone (2.0 g) and 2 - (2 - thiazolylmethylthio) - ethylamine (1.2 g) was heated at 145° for 4 hours. After cooling the residue was triturated with hot water and treated with dilute ethanolic HCl to give the title compound, m.p. 217.5—221.5° (ex. ethanol-water).
(Found: C, 45.9; H, 4.3; N, 13.3; S, 12.2; Cl, 19.7. $C_{20}H_{19}N_5OS_2 . 3HCl$ requires: C, 46.3; H, 4.3; N, 13.5; S, 12.4; Cl, 20.5%)

WHAT WE CLAIM IS:—

1. A compound of the formula:—



where X is oxygen or sulphur, A is Het—$CH_2Y(CH_2)_2$—NH— where Het is a 2- or 4-imidazolyl group optionally substituted with lower alkyl, halogen, trifluoromethyl or hydroxymethyl; a 2-pyridyl group optionally substituted with lower alkyl, lower alkoxy, halogen, amino or hydroxy; a 2-thiazolyl group; a 3-isothiazolyl group optionally substituted with chlorine or bromine; a 3 - (1,2,5) - thiadiazolyl group optionally substituted with chlorine or bromine, or a 2 - (5 - amino - 1,3,4 - thiadiazolyl) group; Y is sulphur or methylene and A is also lower alkylthio, benzylthio or halogen when X is oxygen; Z is hydrogen or lower alkyl; X is oxygen or sulphur;

W is methylene, oxygen or sulphur; p and q are such that their sum is from 1 to 4 when W is oxygen or sulphur, or from 0 to 4 when W is methylene; Het′ is a 5 or 6 membered heteroaryl group optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, or may have a phenyl group or substituted phenyl group fused to it.

2. A compound according to claim 1 where Het′ is a pyridyl, furyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyrimidyl group, optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, or may have a phenyl group or substituted phenyl group fused to it.

3. A compound according to claim 2 where Het′ is a 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thiazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyrimidyl, 2-pyrazinyl or 4-pyridazyl group, optionally substituted with lower alkyl or lower alkoxy.

4. A compound according to claim 3 where Het′ is a 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thiazolyl, 2-imidazolyl, 2-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, or 4-pyridazyl group optionally substituted with lower alkyl.

5. A compound according to claim 4 where Het′ is a 2-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl or 2-thiazolyl group.

6. A compound according to claim 5 where Het′ is a 3-pyridyl group.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 where Z is hydrogen.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 where W is methylene and p and q are both 0.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 where X is oxygen.

10. A compound according to claim 9 where A is lower alkylthio, benzylthio or halogen.

11. A compound according to claim 10 where A is methylthio.

12. 5 - (4 - pyridylmethyl) - 2 - methylthio - 4 - pyrimidone.

13. 5 - (3 - pyridylmethyl) - 2 - methylthio - 4 - pyrimidone.

14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9 where A is:—

$$\text{Het—CH}_2\text{—Y—(CH}_2)_2\text{—NH—}$$

and acid addition salts thereof.

15. A compound according to claim 14 where Het is a 2-thiazolyl, 5-methyl-4-imidazolyl, 5-bromo-4-imidazolyl, 3-bromo-2-pyridyl, 3-chloro-2-pyridyl, 3-methoxy-2-pyridyl or 3-hydroxy-2-pyridyl group.

16. A compound according to any one of claims 14 or 15 where Y is sulphur.

17. 2 - [2 - (5 - Methyl - 4 - imidazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (4-pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

18. 2 - [2 - (2 - Thiazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (4 - pyridylmethyl)-4 - pyrimidone.

19. 2 - [2 - (3 - Bromo - 2 - pyridylmethylthio)ethylamino] - 5 - (4 - pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

20. 2 - [2 - (5 - Methyl - 4 - imidazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (2-thienylmethyl) - 4 pyrimidone.

21. 2 - [2 - (5 - Methyl - 4 - imidazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (2 - pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

22. 2 - [2 - (5 - Methyl - 4 - imidazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (3 - pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

23. 2 - [2 - (3 - Bromo - 2 - pyridylmethylthio)ethylamino] - 5 - (2 - pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

24. 2 - [2 - (5 - Methyl - 4 - imidazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (2 - thiazolylmethyl) - 4 - pyrimidone.

25. 2 - [2 - (2 - Thiazolylmethylthio)ethylamino] - 5 - (3 - pyridylmethyl) - 4-pyrimidone.

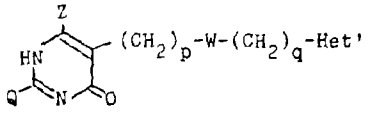
26. 2 - [2 - (3 - Bromo - 2 - pyridylmethylthio)ethylamino] - 5 - (3 - pyridylmethyl) - 4 - pyrimidone.

27. 2 - [4 - (3 - Methoxy - 2 - pyridyl)butylamino] - 5 - (3 - pyridylmethyl)-4 - pyrimidone.

28. 2 - [4 - (3 - Amino - 2 - pyridyl)butylamino] - 5 - (3 - pyridylmethyl) - 4-pyrimidone.

29. A pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound according to any one of claims 14 to 28.

30. A process for preparing a compound according to claim 1 where A is Het—$CH_2Y(CH_2)_2$—NH— and X is oxygen, which comprises reacting an isocytosine of formula:—



where Z, W, p, q, and Het′ are as defined in claim 1 and Q is a group which is displaceable by an amine, with an amine of formula:—

$$\text{Het}—CH_2—Y—(CH_2)_2—NH_2$$

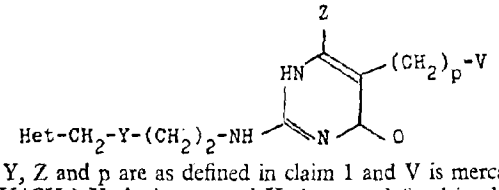
where Het and Y are as defined in claim 1, and thereafter optionally converting the compound so obtained into a salt.

31. A process according to claim 30 where Q is lower alkylthio, benzylthio or halogen.

32. A process according to claim 31 where Q is methylthio.

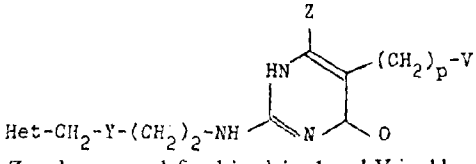
33. A process for preparing a compound as claimed in claim 14 where X is oxygen and W is sulphur which comprises either

a) reacting an isocytosine of formula:—



where Het, Y, Z and p are as defined in claim 1 and V is mercapto, with a compound of formula $U(CH_2)_qHet'$ where q and Het′ are as defined in claim 1, and U is chloro or bromo, provided that q may be 0 only if U is an ' active ' halogen; or

b) reacting an isocytosine of formula:—



where Het, Y, Z and p are as defined in claim 1 and V is chloro or bromo with a compound of formula $U(CH_2)_qHet'$ where q and Het′ are as defined in claim 1 and U is mercapto, and thereafter optionally converting the compound so obtained into a salt.

34. A process for preparing a compound according to claim 14 where X is sulphur which comprises reacting a corresponding compound where X is oxygen with phosphorus pentasulphide and thereafter optionally converting the compound so obtained into a salt.

35. A compound according to claim 14 where X is oxygen whenever prepared by a process according to any one of claims 30 to 33.

36. A compound according to claim 14 where X is sulphur whenever prepared by a process according to claim 34.

37. A process for preparing a compound according to claim 14 substantially as hereinbefore illustrated in any one of Examples 1 to 5.

38. A process for preparing a compound according to claim 14 substantially as hereinbefore illustrated in any one of Examples 1 to 19, 22 and 23.

39. A compound according to claim 14 whenever prepared by a process according to any one of claims 30 to 33, 34, and 35.

40. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 14 to 29, 35, 36 or 39, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

41. A pharmaceutical composition substantially as hereinbefore illustrated in Example 20 or 21.

G. H. HARGREAVES,
Agent for the Applicants.

Printed for Her Majesty's Stationery Office by the Courier Press, Leamington Spa, 1981.
Published by the Patent Office, 25 Southampton Buildings, London, WC2A 1AY, from which copies may be obtained.

198
106

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

20050803162932

[illegible] compuesto del Ejemplo 12 y las sales del mismo y son idénticas a las reivindicaciones que le valieron la concesión en Europa a la patente EP 1175408 B1.

- Estas modificaciones a las reivindicaciones dan respuesta a las inquietudes del Examinador en cuanto a la claridad.

- En cuanto hace a la cita del antecedente GB 1582527, los compuestos revelados en tal caso no guardan relación química con los compuestos de la presente solicitud. Parece ser que el Examinador ha citado este caso

basado en sus objeciones a la amplitud de las reivindicaciones (véase en el punto 5.1 el comentario "esto, debido al uso de términos generales en el capítulo reivindicatorio"). En este caso, esta objeción también se podría superar mediante la modificación de las reivindicaciones y haciendo notar que el compuesto reivindicado no guarda relación con nada de lo revelado en GB 1582527

- Por motivo de la modificación de reivindicaciones propuesta, acompaño comprobante de pago de tasas por la suma de $ 91.000.oo 57.811

Le ruego entonces autorizar el privilegio de patente de invención solicitado.

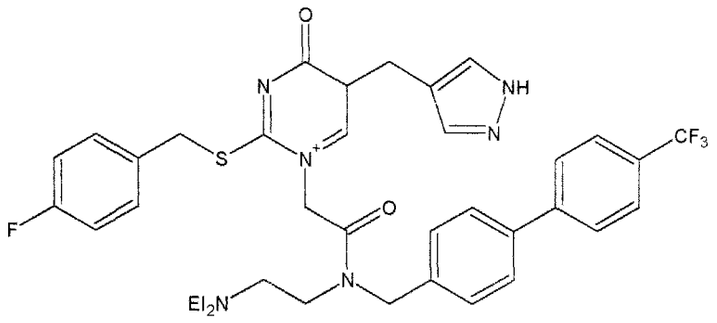
De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.
C.C. No. 17.017.671 de Bogotá

200

Reivindicaciones

1. 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5-(1-metil-4-pirazolilmetil)pirimidin-4-ona



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en la forma de su base libre.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en la forma de su de su sal clorhídrica.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 4 adaptado para la administración oral.

6. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición conforme a la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva. de un agente hipocolesterolemiante para administración simultánea o separada.

7. Una combinación farmacéutica conforme a la reivindicación 6 en donde el mencionado agente hipocolesterolemiante es una estatina.

Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 4 o 5, o una combinación conforme a la reivindicación 6 o 7 para uso en terapia.

n compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una mposición farmacéutica conforme a la reivindicación 4 o 5, o una nbinación conforme a la reivindicación 6 o 7 para usar en el tratamiento prevención de un estado patológico asociado con la actividad de la ma Lp-PLA2.

mpuesto, composición o combinación conforme a la reivindicación 9 de la mencionada enfermedad es la aterosclerosis.

10. U
en

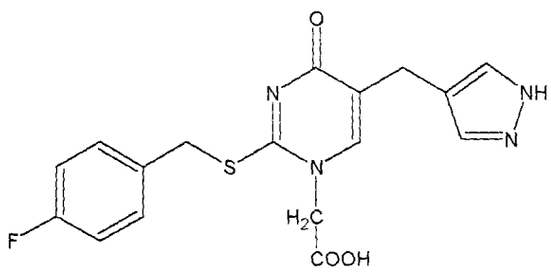
11. Un compuesto, composición o combinación conforme a la reivindicación 9 en donde la mencionada enfermedad es la diabetes, artritis reumatoide, ACV, enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, sepsis, lesión por repercusión o inflamación crónica.

12. El uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 4 o 5, o una combinación conforme a la reivindicación 6 o 7 en la manufactura de un medicamento para tratar un estado patológico asociado con la actividad de la enzima Lp-PLA2.

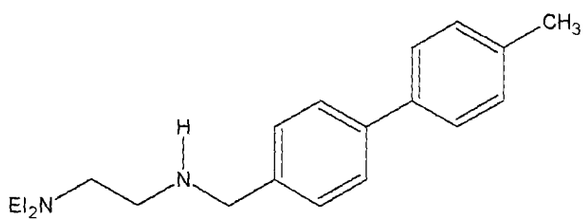
13. El uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 4 o 5, o una combinación conforme a la reivindicación 6 o 7 en la manufactura de un medicamento para tratar la aterosclerosis.

14. Un proceso para preparar un compuesto de la reivindicación 1, el cual proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

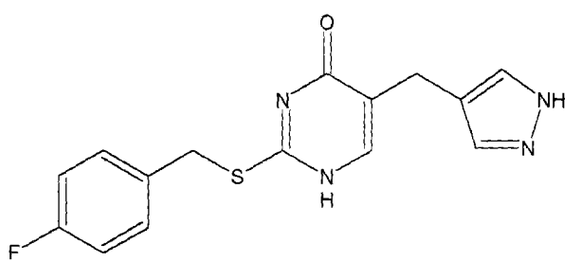


con un compuesto de fórmula

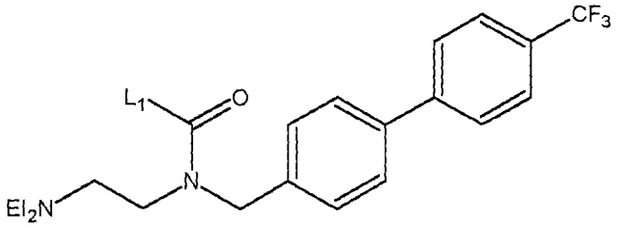


bajo condiciones formadoras de amida; o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

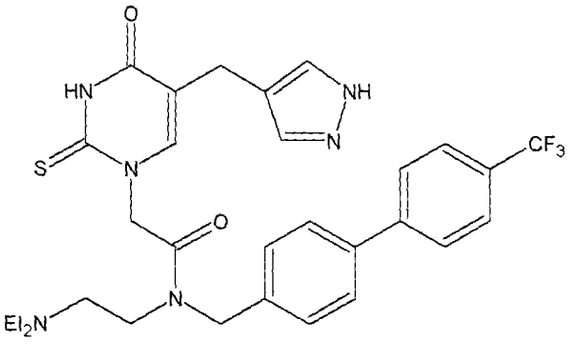


con un compuesto de fórmula (V):

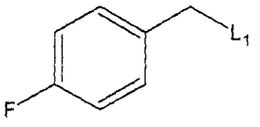


en el cual L^1 es un grupo saliente como halógeno;
en presencia de una base como una amina secundaria o terciaria, en un solvente inerte, o bien:

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



con un compuesto de fórmula (VII)



en el cual L^1 es como quedó definido antes;
en presencia de una base como una amina secundaria o terciaria, en un solvente inerte.

SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

203
211

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05030775 00000003 Folios: 6
Fecha (AMD): 2005-06-03 16:29:32
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 57,811
FECHA : AGOSTO 3 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36590532	03/08/2005	91,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL : $	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

204
379
2005-08-08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor **Oficio Nº** 7970
Germán Castillo Grau
Apoderado

REFERENCIA	**Radicación**	**00 30779**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**430**
	Folios	**002**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención Nº 00 30779, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

. Descripción: folios 4-19
. Ejemplos: folios 19-79
. Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 208-210
. Se reivindica prioridad, presentada en Gran Bretaña el 01.05.99, bajo el número 9910048.9 y la 0002096.6 de 28.01.00

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 14 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de pirimidinona de fórmula (I), su método de síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen. Tales compuestos son inhibidores de la enzima Lp-PLA2 para el tratamiento de la aterosclerosis.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/505

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 6-11, que trata de una combinación farmacéutica, no se encuentra enteramente sustentada por la descripción, debido a que en el capítulo descriptivo se dice que *"...los compuestos se utilizan en el tratamiento de enfermedades en combinación con un agente anti piperlipidémico, anti aterosclerótico, antidiabético...una* ***terapia preferida*** *de combinación es el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina...una* ***terapia*** *adicional preferida es el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético...".* Por lo tanto la combinación que se pretende proteger, es decir, un producto, que se propone no se encuentra sustentada, ya que la descripción se refiere a un método de tratamiento que involucra la administración secuencial de dos principios activos. En adición a lo anterior, a lo largo de la solicitud no se describen composiciones específicas que contengan los principios mencionados en cantidades específicas, junto con auxiliares farmacéuticos en cantidades detalladas; finalmente no se demuestran efectos mejorados o sorprendentes de las combinaciones propuestas que puedan demostrar que, efectivamente, son patentables.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*"

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 12 y 13, que trata de "El uso de un compuesto..." no es patentable, debido a que los usos no están contemplados dentro de la legislación vigente como objeto de patente.

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 la 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 Nº 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1292	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código 202024

10/07/006
NW CONP

206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: **0-30779** EDICTO No. **1058**

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. **35096** de **26-DIC-2005**. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPUESTOS FARMACEUTICOS DE PIRIMIDINONA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Germán Castillo Grau, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Smithkline Beecham p.l.c., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 26 DIC. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **13-ENE-2006** Este edicto se desfija hoy **26-ENE-2006** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **1058**