

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

132

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02113212 00000001 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-02-18 13:46:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E S D.

Re Expediente No **02.113.212**

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente de Invención para

"COMPOSICIONES MEDICINALES QUE CONTIENEN DERIVADOS DE PROPENONA"

Solicitante **SHIONOGI & CO., LTD.**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. **04 - 12.134 de Febrero 16 de 2004**, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C C No **39.779.654** de Usaquén
T P A No **70.819** del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9ª No 93-09 - Bogotá, D C
Teléfono: 6107420 - 6107480

Bogotá, **18 FEB. 2004**
MCA/gcb/4846-FNPCT

133

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02113212 00000001 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-02-16 13:46:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE MACI 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,134
FECHA : FEBRERO 16 DE 2004

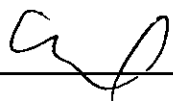
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ILDA MARIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8781698	16/02/2004	3,581,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	353,000.00
		TOTAL :	\$ 353,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4846FNPCT
2

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 02- 113212

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

– **PCT**, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 532,

DE FECHA **30 DE SEPTIEMBRE DE 2003**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **30 DE DICIEMBRE DE 2003**.

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** _____



D1

135

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A01N 43/42, 43/04, 37/10	A1	(11) International Publication Number: WO 99/48371 (43) International Publication Date: 30 September 1999 (30.09.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/06700 (22) International Filing Date: 26 March 1999 (26.03.99) (30) Priority Data: 60/079,764 27 March 1998 (27.03.98) US 60/093,208 17 July 1998 (17.07.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US], 5th floor, 1111 Franklin Street, Oakland, CA 94607-5200 (US) (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ROBINSON, W., Edward, Jr. [US/US]; 33 Urey Court, Irvine, CA 92612 (US). KING, Peter, J. [US/US]; 13404 Heritage Way #674, Tustin, CA 92782 (US). REINECKE, Manfred, G. [US/US], 4105 Hildring Drive East, Fort Worth, TX 76109 (US). (74) Agents: KIRCHANSKI, Stefan, J. et al.; Graham & James LLP, 14th floor, 801 S. Figueroa Street, Los Angeles, CA 90017-5554 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: NOVEL HIV INTEGRASE INHIBITORS AND HIV THERAPY BASED ON DRUG COMBINATIONS INCLUDING INTEGRASE INHIBITORS		
(57) Abstract The present invention includes a group of novel compounds that are demonstrated to potently and selectively inhibit HIV integrase (IN) activity <i>in vitro</i> and to potently inhibit HIV replication in live, cultured cells at non-toxic concentrations. The novel compounds disclosed include 2,3-di-(3,4-dihydroxydihydroxydihydrocinnamoyl)-L-tartaric acid, 2,3-di-(3,4-dihydroxybenzoyl)-L-tartaric acid, 2,3-di-(3,4-dihydroxyphenylacetyl)-L-tartaric acid, 2,3-di-(3,4,5-trihydroxybenzoyl)-L-tartaric acid, 2,3-dicaffeoyldiamidopropionic acid, 1,2-dicaffeoyl-L-glyceric acid, bis-, 3,4-dicaffeoyldiamidobenzoic acid, di-3,4-dihydroxybenzylidene succinic acid, di-3,4-dihydroxybenzylidene succinic acid, 2,3-dicaffeoyl-L-serine, bis-dicaffeoyl-L-isoserine and 1,4-dicaffeoyl-L-lysine. Tests of integrase inhibitors with 2',3'-dideoxycytidine, zidovudine and nelfinavir (protease inhibitor) indicated a potent synergy against reverse transcriptase inhibitor resistant virus. The potential benefit from the addition of integrase inhibitors to combination drug therapies is significant. efecto sinérgico de Inh Transcriptasa Inversa o Inh. Proteasa + Inh Integrasa		

NOVEL HIV INTEGRASE INHIBITORS AND HIV THERAPY BASED ON DRUG COMBINATIONS INCLUDING INTEGRASE INHIBITORS

5 *Related Applications*

The present application is a Continuation-In-Part of United States Provisional Patent Applications Serial Nos. 60/079,764, filed 27-March-1998, and 60/093,208, filed 17-July-1998; these applications are incorporated herein by reference, and priority is claimed from these applications

10 This work was supported in part by the Public Health Service, grant AI-41360 from the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, and the Government may have certain rights in this invention.

Background of Invention

1. Field of the Invention

15 The present invention concerns the medical area of treatment of viral infections and more particularly includes novel inhibitors of HIV integrase and combination drug therapies including integrase inhibitors.

2. Description of the Prior Art

Infection of an individual with the human immunodeficiency virus (HIV) is
20 understood to be the first step toward the development of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) disease. In nearly all cases where individuals receive no treatment for HIV infection, the proliferation of the virus gives rise to AIDS. As of early 1999, an estimated 33.4 million people are infected with HIV worldwide. Furthermore, the number of people worldwide that became infected with HIV during 1998 is estimated
25 to be 5.8 million. It has also been observed that the annual rate of new infection with

5. The method of Claim 1, wherein the integrase inhibitor is selected from a group consisting of chicoric acid 2,3-di(3,4-dihydroxy-dihydroxydihydrocinnamoyl)-tartaric acid, 2,3-di-(3,4-dihydroxybenzoyl)-tartaric acid, 2,3-di-(3,4-dihydroxyphenylacetyl)-tartaric acid, 2,3-di-(3,4,5-
5 trihydroxybenzoyl)-tartaric acid, 2,3-dicaffeoyldiamidopropionic acid, 1,2-dicaffeoyl-glyceric acid, bis-,3,4-dicaffeoyldiamidobenzoic acid, di-3,4-dihydroxybenzylidene succinic acid, di-3,4-dihydrodihydroxybenzylidine succinic acid, 2,3-dicaffeoyl-serine, bis-dicaffeoyl-isoserine and 1,4-dicaffeoyl-lysine

10 6. The method of Claim 1, wherein the reverse transcriptase inhibitor is selected from a group consisting of 2',3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxyinosine and zidovudine.

7. The method of Claim 1, wherein the protease inhibitor is Nelfinavir.

15 8. A composition for treating HIV infections comprising a mixture of a reverse transcriptase inhibitor, and/or a protease inhibitor and an integrase inhibitor.

Nucleósido Zidovudina
Estausudina
Lamivudina

No Nucleósido Nevirapina
Capravirina

Nelfinavir

(12)

(21) 2 326 166

(22) 26 03 1999

(51) Int. Cl. 6 C07D 209/12, C07D 401/04, C07D 403/06, C07D 409/06, C07D 417/06, C07D 409/14, C07D 209/20, C07D 209/22, A61K 31/40, A61K 31/41, A61K 31/415, A61K 31/44, A61K 31/535

(85) 26.09 2000

(86) PCT/JP99/01547

(87) WO99/60245

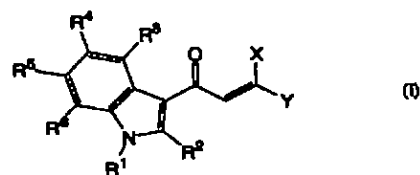
(30)	78203/1998 JP 26.03.1998	(72)	FUJISHITA, TOSHIO (JP) YOSHINAGA, TOMOKAZU (JP)
(71)	SHIONOGI & CO., LTD., 1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-Ku, Osaka-shi 541-0045, OSAKA, XX (JP).	(74)	MCCARTHY TETRAULT

(54) DERIVES D'INDOLE EXERCANT UNE ACTIVITE ANTIMICRALE

(54) INDOLE DERIVATIVES WITH ANTIMICRAL ACTIVITY

(57)

Compounds represented by formula (I), wherein R1 represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted arylsulfonyl, etc., R2 represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted aralkyl, etc., R3, R4, R5, and R6 each independently represents hydrogen, halogeno, lower trihaloalkyl, etc., X represents hydroxy or optionally substituted amino, and Y represents COOR (R is hydrogen or an ester residue), optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl. They have an integrase inhibitory activity and are useful as an anti-HIV agent.



the like

The term "heteroaryl" is, for example, a 5- or 6-membered aromatic cyclic group containing 1 to 4 same or different hetero atoms selected from the group of N, O, and S which includes furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, tetrazolyl, thiazolyl and the like. The term "heteroarylsulfonyl" is, for example, a sulfonyl group substituted with the above heteroaryl, which includes furylsulfonyl, thienylsulfonyl, pyrrolylsulfonyl, oxazolylsulfonyl, thiazolylsulfonyl, imidazolylsulfonyl, pyrazolylsulfonyl, triazolylsulfonyl, pyridylsulfonyl, pyridazinylsulfonyl, pyrimidinylsulfonyl, pyrazinylsulfonyl, triazinylsulfonyl, tetrazolylsulfonyl, and the like.

The term "heteroaralkyl" is, for example, the above-mentioned lower alkyl group substituted with the above-mentioned heteroaryl, which includes furylmethyl, thienylmethyl, 2-thienylethyl, pyrrolylmethyl, 2-pyrrolylethyl, oxazolylmethyl, 3-thiazolylpropyl, 4-imidazolylbutyl, pyrazolylmethyl, 2-triazolylethyl, pyridylmethyl, 2-pyridinylethyl, 3-pyridazinylpropyl, pyrimidinylmethyl, 2-pyrazinylethyl, 3-triazinylpropyl, 4-tetrazolylbutyl, and the like.

The term "heterocyclyl" is a 5- to 7-membered non-aromatic cyclic group containing 1 to 3 same or different hetero atoms selected from the group of N, O, and S, which includes, for example, morpholinyl, piperidinyl, dioxanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolidinyl, thiazohinyl, oxazolinyl, imidazolinyl, and the like.

The term "heterocyclyl lower alkyl" is the above-mentioned lower alkyl group substituted with heterocyclic, preferably morpholinomethyl and the like.

The above-mentioned "aryl", "arylcarbonyl", "arylsulfonyl", "arylsulfonyloxy", "aralkyl", "aralkyloxy", "heteroaryl", "heteroarylsulfonyl", "heteroaralkyl", "arylthio", "arylsulfinyl", "arylsulfonyl", "heterocyclyl lower alkyl", and "heterocyclyl sulfonyl" if substituted, each may be substituted with same or different 1 to 4 substituent(s) at any substitutable position (ortho, meta, and/or para), which includes, for example, hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, and Br), trihalogenated lower alkyl (e.g., CF₃, CH₂CF₃),

depending on the administration route, age, body weight, conditions of the patient, and kind of disease, in the case of oral administration the daily dosage can be between approximately 0.05-3000 mg, preferably approximately 0.1-1000 mg, an adult a day. The daily dosage can be administered in divisions. In the case of parenteral administration the daily dosage can be between approximately 0.01-1000 mg, preferably approximately 0.05-500 mg.

Furthermore, all kinds of indole derivatives having the group of the formula $C(O)CH=C(X)Y$ wherein X and Y are defined above at the 3-position of the indole can be used as pharmaceutical compositions such as antiviral drugs, as well as the compound (I). In said indole derivative, a wide variety of substituents can be introduced at any position other than the 3-position, as far as they do not have a negative effect on the pharmacological activity. The above indole derivatives can be prepared in accordance with the preparation of the compound (I).

The compound (I) are useful as intermediates of drug, starting materials of the preparation, and the like. For example the compounds (I) wherein R defined in Y is an ester residue can be easily derived to the compound wherein R is a hydrogen by deprotection.

Best Mode for Carrying Out the Invention

Examples of the present invention are shown below. Reactions are usually carried out under nitrogen atmosphere and reaction solvents are used as dried over molecular sieve and the like. Extracts are dried over sodium sulfate or magnesium sulfate and the like.

(Abbreviation)

Me = methyl, Et = ethyl, iPr = isopropyl, Ph = phenyl, Bn = benzyl, Ac = acetyl, Boc = t-butoxycarbonyl, MeOH = methanol, EtOH = ethanol, MEK = methyl ethyl ketone, EtOAc = ethyl acetate, CHCl₃ = chloroform, MeCN = acetonitrile, DMF = N,N-dimethylformamide, DMA = N,N-dimethylacetamide, Et₂O = ethylether, i-Pr₂O = isopropylether, LHMDS = lithium bis(trimethylsilyl)amide, Hex = n-hexane, THF =

dried. Furthermore, the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The ethyl acetate was washed with water and dried. The combined solutions were concentrated and the resulting residue was washed with ethyl acetate to give 1.40 g of the titled compound as a yellow powder. Yield: 88 %.

- 5 NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.66 (1H, s), 7.05-7.08 (5H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.7 (1H, brs).

(2) 1-(5-Chloroindol-3-yl)-3-hydroxy-3-(2H-tetrazol-5-yl)-propanone

- To a suspension of 0.64 g (1.2 mmol) of the compound obtained above (1) in dioxane (9 ml) was added 1 N hydrochloric acid (7 ml) and the mixture was refluxed for 1 hour. After cooling, 10 the precipitated crystal was collected by filtration and washed successively with ethyl acetate and water, and then dried to give 0.26 g of the titled compound as a yellow crystal. Yield: 75 %.

m.p.: 250 °C (decomposition)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 3.3 Hz), 12.6 (1H, brs).

- 15 Elemental Analysis for $C_{12}H_8ClN_5O_2$

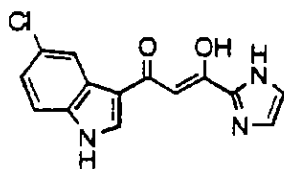
Calcd (%): C, 49.76; H, 2.78; N, 24.18; Cl, 12.24.

Found (%): C, 49.43; H, 3.08; N, 23.83; Cl, 11.93.

Example 68 - 71

- 20 The compound (Ib) wherein Y is a heteroaryl was prepared in accordance with Example 67. The structure and physical properties of each compound were shown below.

Example 118



m.p. 272-276 °C Recrystallized from EtOAc

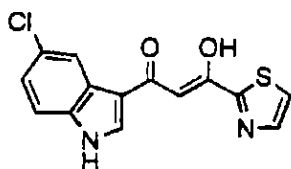
Elemental Analysis for $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

5 Calcd. (%): C, 58.45; H, 3.50; N, 14.61; Cl, 12.32

Found (%): C, 58.40; H, 3.50; N, 14.44; Cl, 12.11

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.02-7.47 (4H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 12.3 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).

10 Example 119



m.p.: 226-227 °C Recrystallized from MeOH

Elemental Analysis for $C_{14}H_9ClN_3O_2S$

Calcd. (%) C, 55.18; H, 2.98; N, 9.19; Cl, 11.63; S, 10.52

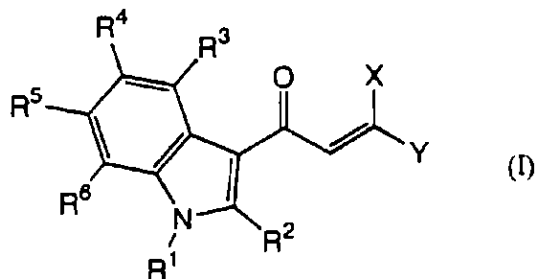
15 Found. (%): C, 55.07; H, 3.02; N, 9.09; Cl, 11.39; S, 10.64

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.13 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.76 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

Example 120

CLAIMS

1. A compound of the formula:



5

wherein

R¹ is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl lower alkyl, lower alkylsulfonyl, lower alkylcarbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted arylcarbonyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, lower alkoxycarbonyl, optionally substituted sulfamoyl, or optionally substituted carbamoyl;

R² is hydrogen, lower alkyl, lower alkylcarbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted arylcarbonyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted arylthio, optionally substituted arylsulfinyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heterocyclyl lower alkyl, or optionally substituted heterocyclyl sulfonyl;

R³, R⁴, R⁵, and R⁶ each is independently hydrogen, halogen, trihalogenated lower alkyl hydroxy, lower alkoxy, nitro, amino, optionally esterified carboxy, optionally substituted aralkyloxy, or optionally substituted arylsulfonyloxy;

20 X is hydroxy or optionally substituted amino;

Y is COOR (R is hydrogen or an ester residue), optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl.

provided that a compound wherein R¹, R², R³, R⁵, and R⁶ each is hydrogen, R⁴ is hydrogen, methoxy, or chloro; X is hydroxy, and Y is COOC₂H₅ is excluded,

143- 144

a tautomer, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein R^1 and R^2 are not hydrogens at the same time when Y is COOR (R is as defined above)

3. The compound according to claim 1 wherein R^1 and R^2 are not hydrogens at the same time when X is hydroxy and Y is COOR (R is as defined above).

4. The compound according to any one of claims 1 - 3 wherein R^1 is hydrogen or optionally substituted arylsulfonyl

5. The compound according to any one of claims 1 - 3 wherein R^2 is hydrogen, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl

10 6. The compound according to any one of claims 1 - 3 wherein R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 each is independently hydrogen or halogen

7. The compound according to claim 6 wherein R^3 , R^4 , and R^5 are all hydrogens

8. The compound according to any one of claims 1 - 3 wherein X is hydroxy

9. The compound according to claim 1 wherein Y is optionally substituted heteroaryl.

15 10. The compound according to claim 9 wherein said heteroaryl is a 5- or 6-membered ring containing at least one nitrogen atom

11. The compound according to claim 10 wherein said heteroaryl is tetrazolyl, triazolyl, or imidazolyl

12. The compound according to any one of claims 1 - 3 wherein R^1 is hydrogen or optionally substituted arylsulfonyl, R^2 is hydrogen, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl; R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 each is independently hydrogen or halogen; X is hydroxy.

13. The compound according to claim 1 wherein R^1 is hydrogen or optionally substituted arylsulfonyl, R^2 is hydrogen, optionally substituted aryl or optionally substituted aralkyl; R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 each is independently hydrogen or halogen, X is hydroxy, Y is optionally substituted heteroaryl

14. The compound according to claim 13 wherein R^1 is hydrogen or phenylsulfonyl optionally substituted with halogen; R^2 is hydrogen, phenyl optionally substituted with halogen or phenylmethyl optionally substituted with halogen, R^4 is halogen, R^3 , R^5 , and R^6 are all hydrogens at the same time; X is hydroxy, Y is tetrazolyl.

- 15 A pharmaceutical composition containing, as an active ingredient, an indole derivative having a group of the formula $-C(O)CH=C(X)Y$ (wherein X and Y are as defined above) at the 3-position
- 16 A pharmaceutical composition containing the compound according to any one of
5 claims 1 - 14 as an active ingredient
- 17 A composition for inhibiting integrase which contains the compound according to any one of claims 1 - 14
- 18 An antiviral composition which contains the compound according to any one of claims 1 - 14
- 10 19 An anti-HIV composition which contains the compound according to any one of claims 1 - 14
20. An anti-HIV medical mixture comprising a reverse transcriptase inhibitor, and/or a protease inhibitor in addition to the integrase inhibitor according to claim 17. }

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Junio 8 de 2007

Abogada
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

ASUNTO	Radicación No.	02 113212
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	000-7337
	Folios	0

Solicitante: Shionogi & Co., Ltd.

Título de la solicitud: Composiciones medicinales que contienen derivados de Propenona

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 73 – 115, y el capítulo reivindicatorio de los folios 116 – 117 de la solicitud.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1–10: Composición que contiene Un compuesto de fórmula (I): $A-C(=O)CH=C(OH)-B$ y Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa tipo Nucleósido (Zidovudina, Estavudina, Lamivudina), Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa tipo No Nucleósido (Nevirapina, Capravirina ó Un Inhibidor de Proteasa (Nelfinavir).
Reivindicación 11: Método de tratamiento que consiste en administrar un compuesto a un paciente
Reivindicación 12: Uso

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición para tratamiento y prevención de infección por VIH.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene Un compuesto de fórmula (I): $A-C(=O)CH=C(OH)-B$ y Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa tipo Nucleósido (Zidovudina,

Estavudina, Lamivudina), Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa tipo No Nucleósido (Nevirapina, Capravirina ó Un Inhibidor de Proteasa (Nelfinavir).

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A61K31/165, A61K31/341, A61K31/41, A61K31/7072, A61K45/00, A61P31/18, C07D403/06

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Japón JP 2000-176844 de junio 13 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) 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 método de tratamiento de la reivindicación 11 que comprende administrar una composición, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal no son patentables*.

Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

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"*.

El Artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios"*

De acuerdo con el Art 14, no se puede otorgar patente al Uso de la reivindicación 12 porque este no es un producto ni un procedimiento tecnológico.

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refiere a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria.

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

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

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

La reivindicación 9 no aporta una característica Técnica que defina a la Composición Reivindicada. Se solicita hacer claridad al respecto.

La reivindicación 10 no aporta una característica Técnica que defina a la Composición Reivindicada y no tiene razón para ser independiente de las anteriores. Se solicita hacer la corrección necesaria.

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 13 de junio de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 99 48371	NOVEL HIV INTEGRASE INHIBITORS AND HIV THERAPY BASED ON DRUG COMBINATIONS INCLUDING INTEGRASE INHIBITORS	Sept 30 de 1999
D2	CA 2326 166	INDOLE DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY	Oct 7 de 1999

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, se procedió a evaluar el cumplimiento de 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 de la Comisión de la Comunidad Andina 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

El Estado de la Técnica más cercano es de D2 que divulga una Composición que contiene Un Inhibidor de Integrasa de fórmula (I) con Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa y/ó Un Inhibidor de Proteasa (D2, página 97, folio 144) y sirve para el mismo propósito que la Invención reivindicada: **tratamiento o prevención de infección por VIH.**
La única diferencia con D2 es que la composición de esta solicitud se refiere a los Inhibidores de Integrasa de fórmula (I) exceptuando los que tienen los

sutituyentes indol, que son los expresamente mencionados en la anterioridad. Pero los Inhibidores de Integrasa de fórmula (I) que contienen las composiciones reivindicadas no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque dichas composiciones siguen siendo activas para el tratamiento y la prevención de la infección por VIH.

El Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada que es: "cómo modificar la combinación de D2 (página 97, folio 144) formada por

- ♦ Inhibidores de Integrasa de fórmula (I) y/o
- ♦ Inhibidores de Transcriptasa Inversa
- ♦ Inhibidores de Proteasa

para lograr la combinación Sinérgica antiviral Reivindicada"; era de fácil solución para el Experto en la Materia; puesto que la **sinergia** entre los dos componentes **no hace inventiva a la combinación** porque siendo **conocido combinar las dos categorías de agentes activos** (Un Inhibidor de Integrasa y Un Inhibidor de Transcriptasa Inversa y/o Un Inhibidor de Proteasa) no es inventivo por simplemente substituir el Inhibidor de Integrasa por uno de fórmula (I): $A-C(=O)CH=C(OH)-B$ (que está sugerido en D2) aunque este sea más nuevo, en la preparación combinada. Y porque la sinergia demostrada por la nueva combinación no es mayor que la combinación equivalente del arte previo (D1 y D2), entonces no proporciona evidencia de ser inventiva.

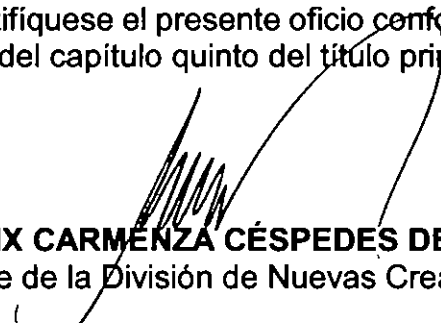
Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99 48371	1 – 10	Nivel inventivo
D2	CA 2326 166	1 – 10	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 quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

15 JUN. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-------------------------	-------------------------------------

150

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	02 113 212	Fecha de presentación	13-12-2002
N° Prioridad	JP 2000-176844	Fecha de Prioridad	13-06-2000

Palabras clave	Derivados de	Propenona

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA	
A61K31/165, A61K31/341, A61K31/41, A61K31/7072, A61K45/00, A61P31/18, C07D403/06	

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO 01 96329
Otros	EP1295879 (A1) US2003171406 (A1) MXPA02012160 (A) CA2410763 (A1)

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Reiv. Afectadas
WO 01 96329	Dic 20 de 2001	1 – 12

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia
WO 99 48371	1 – 12	Nivel inventivo
PCT/JP99/07101	1 – 12	Nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Reiv. Afectadas	Relevancia

Observaciones	

Fecha del examen	Junio 8 de 2007
------------------	-----------------