

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-112072- -00008-0000

Fecha: 2008-09-26 16:54:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ELI LILLY AND COMPANY-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS GLICINIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa".-Clase A61K 31/496.-Expediente número 02-112.072.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Julio de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1331** en contra de los requisitos de Claridad de la Solicitud, Excepción a la Patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y Novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente tales observaciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD - MODIFICACIONES**

De conformidad con el Concepto Técnico anteriormente mencionado, el señor Examinador ha objetado la claridad de la descripción con base en las siguientes afirmaciones:

- (i) "El título de la solicitud no hace referencia ni permite darse una idea del compuesto que químicamente se está reivindicando solamente habla de su propiedad farmacológica";
- (ii) "Se requiere al solicitante incluir las estructuras químicas de los compuestos preferidos en el folio 75"; y
- (iii) "No se presentan las tablas de resultados donde se evidencian las ventajas o el salto tecnológico comparativo de la solicitud con respecto

489
L90

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

al estado de la técnica es decir, biodisponibilidad oral superior y buen comportamiento en el ensayo del tiempo de protrombina mejorando así la actividad antitrombica".

De conformidad con las observaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

En relación con el primer punto, me permito señalar que el solicitante ha decidido modificar el título de la solicitud en atención a los señalamientos realizados por el señor Examinador, de tal manera que el nuevo título hace referencia tanto al tipo de compuestos químicos revelados por la invención, como a su actividad específica.

En este sentido, el nuevo título para la presente solicitud se deberá leer de ahora en adelante como sigue:

"DERIVADOS GLICINIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa"

De acuerdo con lo anterior, se ha dado una respuesta satisfactoria al requerimiento señalado frente al título originalmente presentado, dando así efectivo cumplimiento a la objeción presentada a este respecto.

Ahora bien, en relación con el segundo punto, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que nuevamente acogiendo a sus sugerencias, el solicitante ha decidido realizar la modificación concerniente a la inclusión de las estructuras químicas de los compuestos listados en el folio 75 (página 45) de la memoria descriptiva, de forma tal que se supera plenamente dicha exigencia. En este sentido, vale la pena señalar que adjunto a este memorial se presenta una copia de las nuevas páginas 45 y 45a en las que se han realizado las modificaciones mencionadas.

Finalmente, en relación con el tercer punto, según el cual la descripción no es clara porque no presenta tablas de resultados en donde se evidencien las ventajas de la invención, el solicitante se permite señalar al señor Examinador que la presencia o ausencia de tales datos de ninguna forma le puede restar claridad a la materia descrita en la solicitud, toda vez que (i) las enseñanzas tal como han sido presentadas le permiten a una persona versada en la materia comprender y reproducir la invención, esto es, se cumple con el objetivo fundamental buscado a

través del requisito de claridad **tal como ha sido expuesto en el Artículo 28 de la Decisión 486**, y (ii) no se hace necesario por parte del solicitante la presentación de datos que demuestren que los compuestos de la presente invención poseen alguna propiedad ventajosa frente a las enseñanzas del estado de la técnica, toda vez que los compuestos son, *per se*, novedosos e inventivos.

En este sentido, me permito señalar que las diferencias técnicas que caracterizan al objeto reivindicado constituyen en sí mismas el salto tecnológico de la invención frente a la regla técnica convencional representada por las enseñanzas del estado de la técnica citado, tal como se demostrará más adelante, siendo éste hecho perfectamente claro y suficiente para que la persona versada en la materia, a quien naturalmente van dirigidas las enseñanzas de la solicitud, pueda apreciar claramente las diferencias técnicas entre los compuestos reivindicados por el solicitante y los revelados previamente, gracias a la forma como ha sido proporcionada la información técnica relevante en la memoria descriptiva de la solicitud bajo estudio.

En consecuencia, de la manera más atenta me permito manifestar al señor Examinador el hecho de que el solicitante ha superado en forma efectiva las objeciones anteriormente señaladas, mediante una serie de modificaciones acordes con sus señalamientos, así como también mediante los argumentos presentados, gracias a los cuales se ha demostrado que el texto de la solicitud cumple con los requisitos del Artículo 28 de la Decisión Andina 486.

Por otra parte, el señor Examinador ha manifestado que las reivindicaciones actualmente presentadas tampoco cumplen con el requisito de claridad, toda vez que:

- (i) "La multiplicidad de posibilidades de los sustituyentes R2, Cy, R3a, Rr, Rg, entre otros, es demasiado amplia, los compuestos resultantes son inmensos y con muchas posibilidades. Por lo tanto se requiere al solicitante delimitar y concretar su materia";
- (ii) "Reivindicación 14: Se requiere presentar las estructuras para los diferentes compuestos en las posibilidades que se desean proteger una vez definidas y delimitadas";

495
492

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- (iii) "Reivindicación 16, 19: Se reivindica un compuesto y una composición por su posterior uso en terapia más no por sus características esenciales moleculares por lo tanto no es aceptado por este despacho";
- (iv) "Reivindicación 20: Se reivindica un compuesto ya reivindicado en la cláusula 1 por lo cual no se tomará en cuenta";
- (v) "El solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: "sal fisiológicamente tolerable"..., dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos", y
- (vi) "Se requiere restricción del alcance de la invención y señalar inequívocamente que compuestos prueban sus superioridad contra las anterioridades".

De la manera mas atenta, me permito manifestar a ese Despacho que con el fin de superar las objeciones presentadas en contra de la claridad de las reivindicaciones de la presente solicitud, es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio modificado, compuesto por 7 reivindicaciones que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado los siguientes cambios en atención a las objeciones de claridad que ahora nos ocupan:

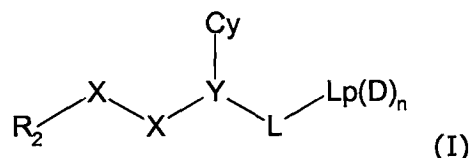
- (i) En la nueva reivindicación 1 se ha eliminado el término "inhibidor de la proteasa serina" que antecede a la expresión "compuesto de fórmula (I)" en el preámbulo, en concordancia con las modificaciones realizadas al título de la invención.

De otra parte, se ha limitado significativamente el alcance de la solicitud, toda vez que los valores para la definición de R^2 corresponden ahora a los presentados en la reivindicación 6 actualmente presentada, los valores para la definición de C_y corresponden ahora a los de la reivindicación 8 actualmente presentada y los valores para la definición de R_f son tomados ahora de los actualmente presentados en las reivindicaciones 9 y 10, con lo cual se cumple la condición de concretar y limitar la materia que se desea proteger.

892
493

De conformidad con las anteriores modificaciones, la nueva reivindicación 1 deberá leerse de ahora en adelante como sigue:

"1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R₂ representa:

4-clorofenil, 4-metoxifenil, 3-amino-4-clorofenil, indol-2-il, 5-cloroindol-2-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il o 3-metilindol-6-il;

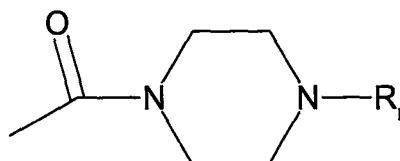
-X-X- es -CONH-;

Y (el átomo α) es CH;

Cy se selecciona de fenil, 2-clorofenil, 2-metoxifenil, 4-carbamoilfenil, pirid-2-il, pirid-4-il, tien-2-il, tien-3-il, furan-2-il, furan-3-il, imidazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il y quinolin-4-il;

y

-L-Lp(D)_n es de fórmula:



en la cual R_r es un grupo -CHReRf, -CH₂-CHReRf o -CH₂-CH₂-CHReRf en donde -CHReRf es 2-propil, 3-pentil, ciclopentil, ciclohexil, 4-metilciclohexil, tetrahidrotio-piran-4-il, pirrolidin-3-il, 1-metilpirrolidin-3-il, 1-(2-propil)pirrolidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-(2-propil)piperidin-4-il o indan-2-il;

o una sal fisiológicamente tolerable de éste".

- (ii) De conformidad con lo anterior, las reivindicaciones 2 a 10 y las especies de la reivindicación 13 que ya no se encuentran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 han sido eliminadas;
- (iii) La presencia de la fórmula estructural solicitada para la reivindicación 14 actualmente presentada ha sido cumplida mediante su inclusión en la

nueva reivindicación 5, correspondiente a la mencionada reivindicación 14;

- (iv) Las objeciones en contra de la claridad de las reivindicaciones 16, 19 y 20 ha sido plenamente superada mediante la eliminación de las reivindicaciones 16 a 20;
- (v) En relación con la expresión "sal fisiológicamente tolerable", me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que para una persona versada en la materia, especialmente en las ciencias farmacéuticas, dicho término resulta completamente claro y no necesita de una definición adicional.

En efecto, tal como una persona versada puede apreciar de la información contenida en la solicitud, los compuestos de la invención son aminos orgánicos básicos, y una sal fisiológicamente tolerable de los mismos corresponde entonces a una sal de adición de ácido formada con un ácido el cual proporciona un contra-ión fisiológicamente tolerable, como todos los que han sido expuestos en los ejemplos de la solicitud, por lo que dicho concepto además de ser perfectamente claro para el versado en la materia, ha sido suficientemente explicado en la descripción, razón por la cual no hay fundamentos para afirmar una falta de precisión en las reivindicaciones por la presencia de la expresión bajo discusión.

Adicionalmente, me permito manifestar que la definición de una lista explícita de sales fisiológicamente tolerables correspondería a una limitación injustificada de la invención, que disminuiría considerablemente las opciones de protección en contra de infracciones por parte de terceros en caso de ser concedida, toda vez que al tercero interesado le bastaría con buscar una sal no específicamente listada para burlar fácilmente la protección que se espera sea otorgada.

Nuevamente, vale la pena resaltar que la presencia de un término como "sal fisiológicamente tolerable" es claro para las personas versadas en la materia, ha sido ampliamente utilizado en el campo de las patentes farmacéuticas y su validez ha sido reconocida en múltiples ocasiones por la misma Superintendencia de Industria y Comercio, razones por las

cuales el solicitante considera demostrado el hecho de que la presencia de dicha expresión no le resta claridad al capítulo reivindicatorio; y

- (vi) Las reivindicaciones restantes han sido corregidas y reenumeradas de acuerdo con las modificaciones realizadas.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que mediante las modificaciones realizadas se han superado plenamente las objeciones en contra de la claridad de las reivindicaciones que fueron objetadas bajo dicho acápite, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su Concepto Técnico No. **1331**.

Finalmente, vale la pena señalar que las modificaciones arriba mencionadas **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, los anteriores requisitos no se cumplen porque:

- (i) "Reivindicación 18: Se refiere a un método de tratamiento por lo tanto no se acepta según la legislación vigente"; y
- (ii) "Reivindicación 17: Se refiere al uso de un compuesto en la manufactura de un medicamento por lo tanto no se acepta según la legislación vigente".

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que con el fin de superar completamente las observaciones en mención, el solicitante ha decidido **eliminar** las reivindicaciones 17 y 18 objetadas en el Concepto Técnico No. **1331** del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta, de forma tal que las reivindicaciones restantes cumplen efectivamente con los requisitos exigidos y se cumplen las disposiciones de los artículos 14, 20 y 21 de la Decisión Andina 486.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En consecuencia, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a los capítulos descriptivo y reivindicatorio de la presente solicitud y las aclaraciones hechas, se superan plenamente las objeciones realizadas por el señor Examinador bajo los numerales 3, 4 y 5 de su Concepto Técnico No. **1331**.

5. **OBJECCIÓN DE NOVEDAD:**

Por último, el señor Examinador ha objetado la Novedad de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **WO 99/11657 (D1)**, titulado "**1-amino-7-isoquinoline** derivatives as serine protease inhibitors" argumentando lo siguiente:

*"D1 enseña (ver folio 440) compuestos inhibidores de serina proteasa de fórmula (I). Así las cosas **la fórmula I reivindicada se superpone con la fórmula I del documento D1** por lo tanto no es novedosa, pues ya se conocía en el estado de la técnica."* (resaltado fuera de texto).

Con el fin de sustentar la anterior postura, el señor Examinador ha presentado una comparación entre los compuestos de la presente invención y los enseñados en D1, estableciendo que los valores de los grupos R_2 y Cy de la solicitud son "**equivalentes**" a las enseñanzas expuestas en los ejemplos 9 a 19, 34 a 51 y 79, junto con el grupo R1, de D1, lo cual le permite concluir que "De manera que el objeto de esta solicitud para los compuestos mencionados en los folios 440- 456 (Ej 9-19, 34-51 y 79, R_1 de D1) tal como aparece en las reivindicaciones 1 - 14, 20 - 21 no son nuevas. Por lo tanto tampoco sería nueva la composición de las reivindicaciones 15, 19".

En relación con las anteriores afirmaciones, y **tomando en consideración las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio señaladas anteriormente**, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que el único documento citado como estado de la técnica relevante revela compuestos que **obligatoriamente presentan un grupo 1-amino-7-isoquinolina** y no enseña ni sugiere de ninguna manera los grupos R_2 y $-L-Lp(D)$ que hacen parte de los compuestos revelados en la invención bajo estudio, y mucho menos las definiciones particulares que han sido determinadas para tales grupos, tal como ha sido revelado y reivindicado en la presente solicitud.

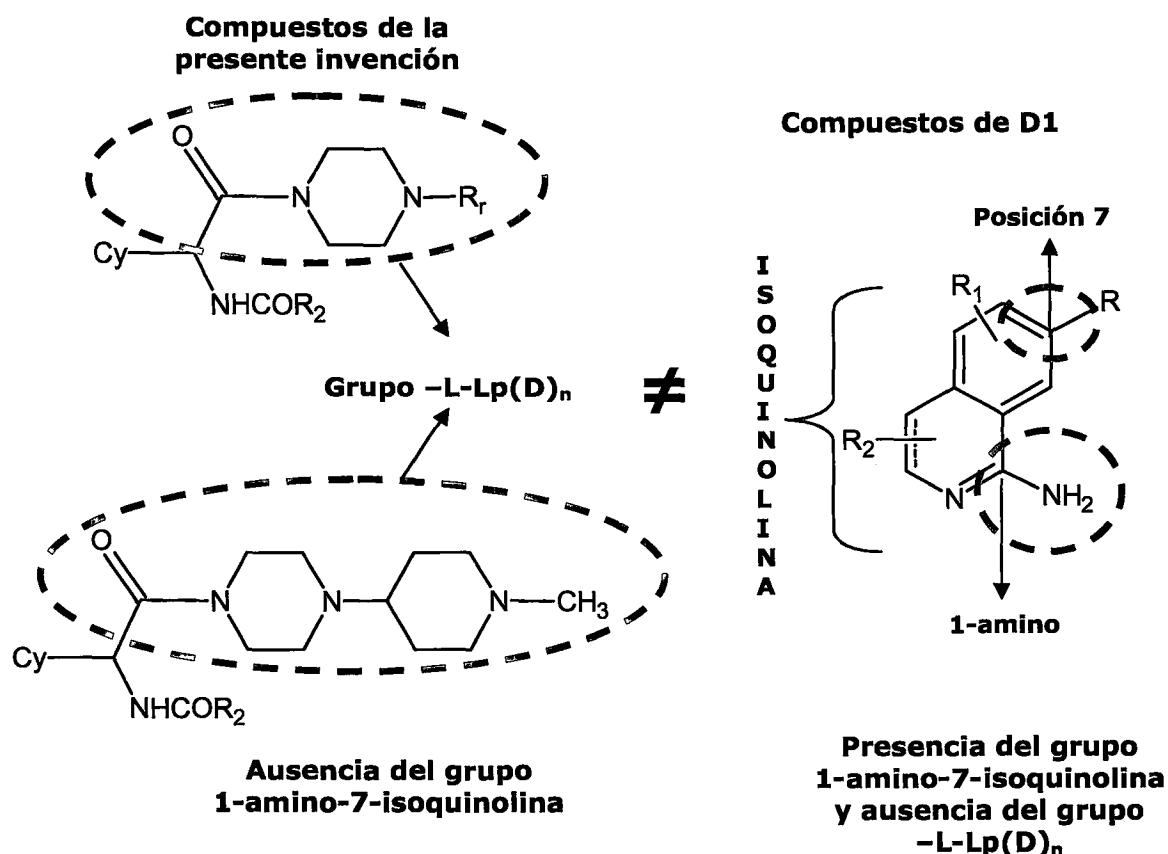
Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes apartes de la página 4 de la descripción, en donde se establece lo siguiente:

"En los documentos WO 99/11358 y **WO 99/11657** se ha notificado que ciertos derivados de benzamidina y **aminoisoquinolina** que llevan una cadena lateral lipófila voluminosa son excelentes inhibidores de proteasas de serina. Desafortunadamente, desde entonces se ha descubierto que los compuestos benzamidina del documento WO 99/11658, en general, demuestran una biodisponibilidad oral deficiente.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que otros compuestos aromáticos **también muestran actividad inhibidora contra las proteasas de serina, en particular frente al Factor Xa, a pesar de la ausencia de la funcionalidad amidino o 1-aminoisoquinolina considerada previamente crucial para la actividad como inhibidor del factor Xa.** Muchos de estos compuestos también **poseen otras características estructurales que los distinguen** de los compuestos de los documentos WO 99/11358 y **WO 99/11657**" (resaltado fuera de texto).

En conexión con lo anterior, el señor Examinador podrá notar que (i) el solicitante era plenamente consciente de la existencia y contenidos del único documento citado, esto es, D1, al momento de desarrollar su trabajo experimental y presentar el texto de la invención; (ii) en los antecedentes de la propia descripción se subraya la diferencia técnica principal de carácter estructural entre el objeto de la solicitud y la materia de D1, esto es, **la ausencia en los compuestos de la presente invención del grupo 1-amino-7-isoquinolina (QUE CARACTERIZA A LOS COMPUESTOS DE TAL DOCUMENTO) y está presente en todos ellos**, y (iii) que en la misma descripción se señala el efecto técnico de la invención, correspondiente al sorprendente hecho de que los compuestos revelados por el solicitante exhiben "**actividad inhibidora contra las proteasas de serina, en particular frente al Factor Xa, a pesar de la ausencia de la funcionalidad amidino o 1-aminoisoquinolina considerada previamente crucial para la actividad como inhibidor del factor Xa**", resultado que a todas luces es inesperado frente a las enseñanzas del documento D1 (titulado precisamente "Derivados de **1-amino-7-isoquinolina** como Inhibidores de Proteasa"), toda vez que el mismo se encuentra dirigido a resaltar la importancia de la presencia del grupo aminoisoquinolina para la actividad de los compuestos allí revelados como inhibidores de las proteasas de serina.

Con el fin de demostrar las claras y considerables diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente solicitud y los revelados por la referencia D1, me permito dirigir la atención del señor Examinador al siguiente esquema comparativo, en donde se aprecian en forma más clara las diferencias estructurales señaladas:



De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar la existencia de diferencias estructurales esenciales entre los compuestos de la presente solicitud y los enseñados por el documento citado como estado de la técnica más cercano, diferencias que dicho sea de paso, demuestran el carácter inesperado y sorprendente del resultado alcanzado, toda vez que una persona versada en la materia no podría esperar, ni mucho menos considerar al tomar como base las enseñanzas de D1, que compuestos en donde no esté presente el grupo 1-amino-7-isoquinolina pueden presentar una notable actividad inhibitoria del factor Xa, tal como sucede con los novedosos e inventivos compuestos inhibidores revelados por el solicitante en la invención objeto de la presente discusión.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden

ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo relacionado con la novedad de las invenciones.

Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, **se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.** El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es claro que el señor Examinador fallaría en su análisis de novedad de la presente invención porque está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas estructurales esenciales de los compuestos glicinil sustituidos objeto de la solicitud, y mucho menos en la forma como han sido modificadas las reivindicaciones. Es decir, el Examinador estaría considerando una referencia que, si bien se desarrolla en el mismo campo de aplicación, no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud.

Adicionalmente, el mismo manual establece: *"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. **Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"*² (resaltado fuera de texto).

Del análisis comparativo presentado, y en consonancia con la cita anteriormente señalada, es completamente claro entonces que el documento D1, citado como única referencia relevante para desvirtuar el requisito de novedad, no revela todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada, características que son específicas y esenciales para la actividad inhibitoria del factor Xa de los compuestos revelados por el solicitante, por lo que la materia contenida en la solicitud bajo estudio debe ser considerada como novedosa frente a tales enseñanzas.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", 2ª Ed. Junio de 2004, Lima, Perú, , página 61.

² Ibid, página 62.

497
500

En consecuencia, lo expuesto anteriormente demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento D1, toda vez que el mismo no revela de manera directa ni ambigua las características técnicas estructurales que identifican a los compuestos derivados de glicinil sustituidos enseñados por el solicitante, tal como son reivindicados en la presente invención.

Adicionalmente, se ha demostrado también que a partir de las enseñanzas de la única referencia citada como estado de la técnica relevante en relación con la presente solicitud, una persona versada en la materia no podría llegar al resultado revelado por el solicitante, y mucho menos, **en forma obvia o evidente**, lo cual atentamente se solicita sea tenido en cuenta en la siguiente etapa del trámite cuando se evalúe el requisito de nivel inventivo.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que la presente invención **sí cumple con el requisito de Novedad de conformidad con el Artículo 16 de la Decisión 486**, toda vez que el documento citado no solo no revela en forma directa y sin ambigüedades las características estructurales propias de los compuestos de la presente invención, si no además porque existen diferencias claras y significativas de carácter químico estructural entre los compuestos enseñados en D1 y los revelados en la presente invención, diferencias que resultarían sorprendentes e inesperadas para una persona versada en la materia, demostrando así la falta de relevancia del documento citado para desvirtuar tanto la novedad, como la altura inventiva de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-74,288, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia de la página Resumen, objeto y finalidad de la invención y página 1 del Capítulo Descriptivo, donde se ha realizado la modificación del título antes expuesta; y
- (c) Copia de las páginas 45 y 45a del capítulo descriptivo, **que reemplazan a la página 45 actualmente presentada**, y en las cuales se han realizado las modificaciones requeridas por el señor Examinador; y
- (d) Copia de las páginas 225 a 227 del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

7. En vista de lo anterior, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de los argumentos aquí expuestos y con base en ellos conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **18 SEP 2008**
Ante mí **PABLO MENDEZ BARRAJAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
Ricaurte
quien (es) exhibió (eron) la (s) C.C. *CC 39.690.713*
T.P. 53.215
y declaró (aron) que la (s) firma (s) que aparece (en) en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia, yo firmo esta diligencia.
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



501
502

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 74,288
FECHA : SEPTIEMBRE 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-112072- -00008-0000

Fecha: 2008-09-26 16:54:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	921690	17/09/2008	10,405,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

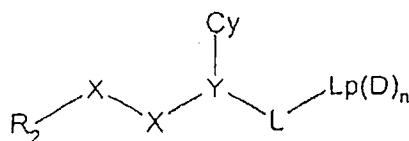
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS GLICINIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL
FACTOR Xa**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que R_2 , X , Y , Cy , L y Lp(D)_n tienen los significados
indicados en la memoria descriptiva, son inhibidores de la
proteasa de serina Factor Xa y son útiles en el tratamiento
de trastornos cardiovasculares.

S03
S04

DERIVADOS GLICINIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa

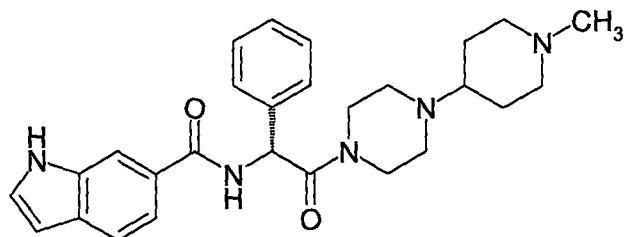
Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de proteasas de serina, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en el tratamiento
5 del cuerpo humano o del cuerpo de un animal.

Las proteasas de serina son un grupo de enzimas proteolíticas que tienen un mecanismo catalítico común caracterizado por un resto Ser particularmente reactivo. Los ejemplos de proteasas de serina incluyen tripsina,
10 triptasa, quimotripsina, elastasa, trombina, plasmina, calicreína, Complemento C1, proteasa acrosomal, proteasa lisosomal, coonasa, proteasa α -lítica, proteasa A, proteasa B, carboxipeptidasa II de serina, subtilisina, uroquinasa, factor VIIa, factor IXa y factor Xa. Durante
15 varias décadas, se han investigado extensivamente las proteasas de serina y se conoce bien el valor terapéutico de los inhibidores de las proteasas de serina.

Los inhibidores de proteasas de serina juegan un papel central en la regulación de una amplia diversidad de procesos fisiológicos incluyendo la coagulación,
20 fibrinolisis, fertilización, desarrollo, cáncer, modelo neuromuscular e inflamación. Es bien conocido que estos compuestos inhiben una diversidad de proteasas circulantes así como proteasas que se activan o liberan en los tejidos.
25 También se está haciendo evidente que los inhibidores de

1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

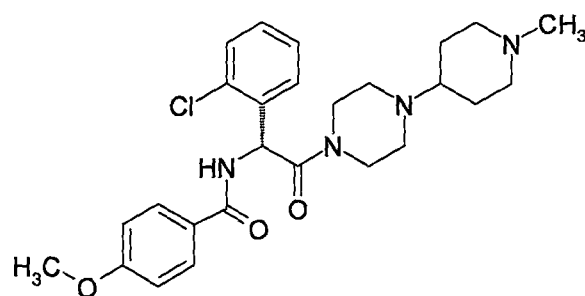
5



10

1-(4-metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

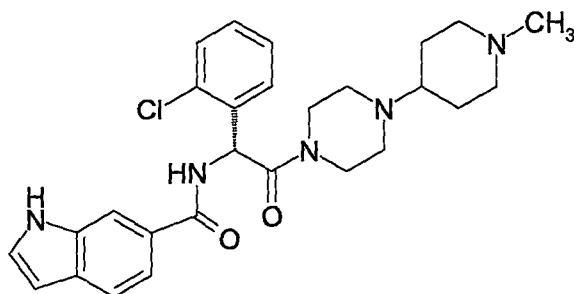
15



20

1-(indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina;

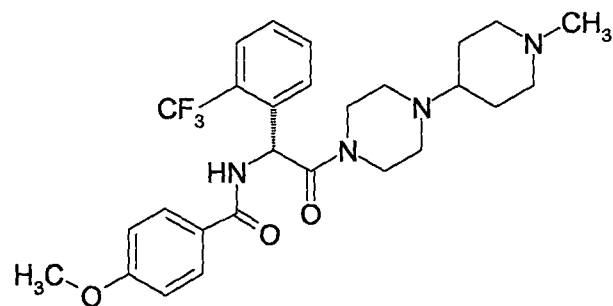
25



30

1-(4-metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina;

35



40

y las sales fisiológicamente tolerables de los mismos.

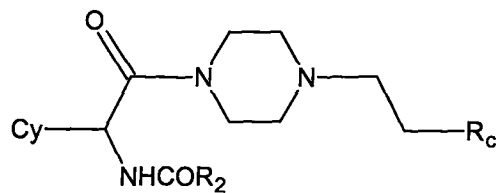
SOS
S06

45 a

en este documento.

Un compuesto preferido de la presente invención es de fórmula:

5



10

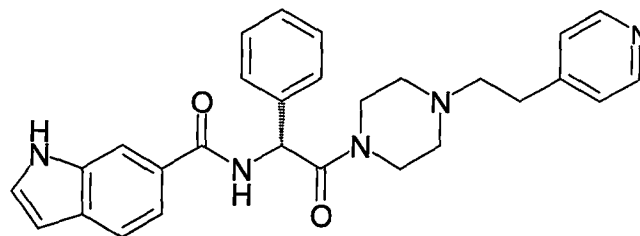
en la que Cy , R_2 y R_c son como se han definido anteriormente en este documento.

Puede hacerse especial mención de:

15

1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

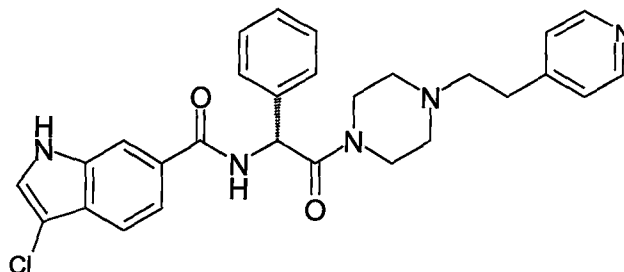
20



25

1-(3-cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

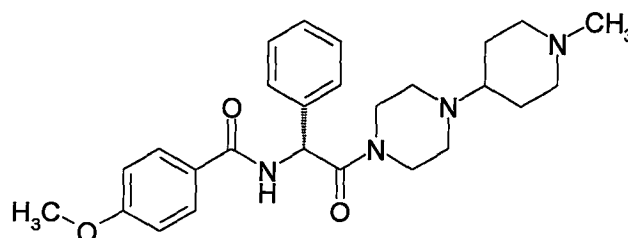
30



35

1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

40



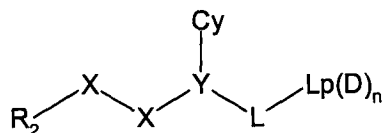
45

506
507

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



(I)

en donde:

R₂ representa:

- 10 4-clorofenil, 4-metoxifenil, 3-amino-4-clorofenil, indol-2-il, 5-cloroindol-2-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il o 3-metilindol-6-il;

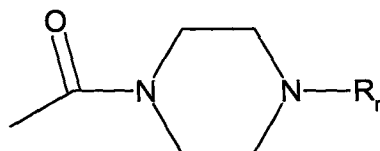
-X-X- es -CONH-;

Y (el átomo α) es CH;

- 15 Cy se selecciona de fenil, 2-clorofenil, 2-metoxifenil, 4-carbamoilfenil, pirid-2-il, pirid-4-il, tien-2-il, tien-3-il, furan-2-il, furan-3-il, imidazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il y quinolin-4-il;

y

-L-Lp(D)_n es de fórmula:



- 20 en la cual R_f es un grupo -CHR_eR_f, -CH₂-CHR_eR_f o -CH₂-CH₂-CHR_eR_f en donde -CHR_eR_f es 2-propil, 3-pentil, ciclopentil, ciclohexil, 4-metilciclohexil, tetrahidrotio-
piran-4-il, pirrolidin-3-il, 1-metilpirrolidin-3-il, 1-(2-propil)pirrolidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-(2-propil)piperidin-4-il o indan-2-il;

25

508
508

o una sal fisiológicamente tolerable de éste.

2. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, en donde Rr es 1-metilpiperidin-4-il.

5

3. Un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el átomo alfa en Y es carbono y exhibe la conformación que podría resultar de la construcción a partir de un D- α -aminoácido $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{Cy})\text{-COOH}$ en donde el NH_2 representa parte de X-X.

10

4. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, seleccionado del grupo conformado por:

1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

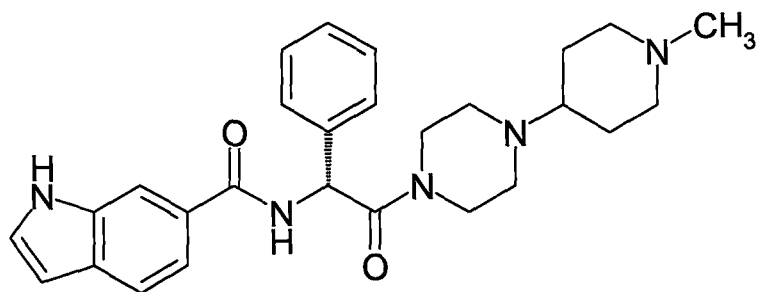
1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

- 15 1-(4-metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y

1-(indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

y las sales fisiológicamente tolerables de éstos.

5. Un compuesto acorde con la reivindicación 4, el cual es la 1-(indol-6-carbonil-
20 D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

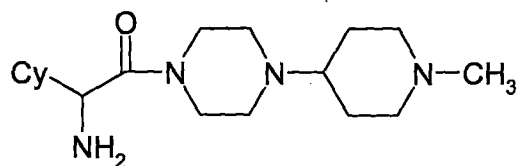


o una sal fisiológicamente tolerable de éste.

6. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un desorden
25 trombótico, la cual comprende un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con por lo menos un vehículo portador o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de la formula



5 o una sal de éste, en donde Cy corresponde a lo previamente definido en la reivindicación 1.

509
510

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada

ASUNTO	Radicación	02112072
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	Nº 1 5 5 5 0
	Folios	513

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/GB01/02553		
Fecha de Presentación Internal.	12/06/2001		

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: 30 a 254
438 a 439 modificada
502 a 505 Modificadas como respuesta a artículo 45.
- 1.2. Reivindicaciones:

Folios 255 a 267	como se radicó inicialmente
331 a 354	originalmente presentadas en fase internacional
Folios 373 a 402	Modificadas en fase internacional
Folios 440 a 452	Modificadas en fase nacional
Folios 506 a 508	Modificadas como respuesta a artículo 45.
- 1.3. Prioridad: Fecha: 13/06/2000, 13/12/2000, país: GB, número: PCT/GB00/02302, 0030304.0
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 488 a 500

2. Objeto de la invención

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

Título de la solicitud modificado: **DERIVADOS GLICINIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa**. Número de folio: 489

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, regulación de diversidad de compuestos fisiológicos como coagulación, fibrinólisis, fertilización, desarrollo, cáncer, modelo neuromuscular e inflamación entre otros, con biodisponibilidad oral superior a las benzamidas de la anterioridad y buen comportamiento en el ensayo del tiempo de protrombina en comparación con aminoisoquinolinas mejorando así la actividad antitrombótica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) inhibidores de la proteasa sérica factor Xa útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/496

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 13/06/2000

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*
D ₁	WO 99/11657	1-AMINO-7-ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS SERINE PROTEASE INHIBITORS	11/03/1999

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (de 1 - 5) compuestos de fórmula general I, (6) composiciones que los contienen y (7) compuesto específico:

Dichos compuestos se ven afectados por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña compuestos inhibidores de proteasa serina de fórmula (I) (Ver folio: 466).

511
512

TABLA 1

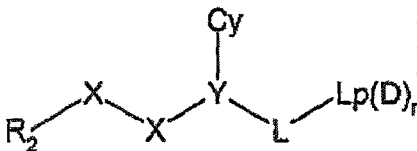
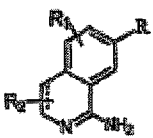
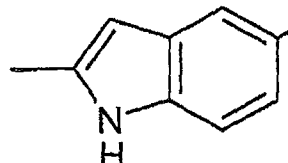
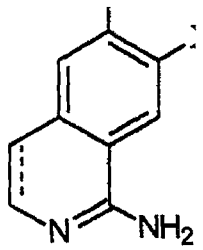
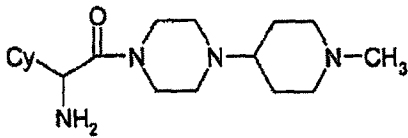
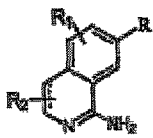
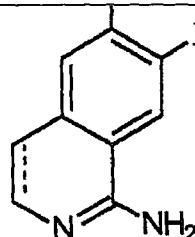
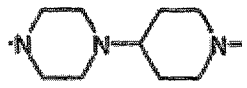
SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)		Comparación
(1-6)				
R ₂	Posibilidades: 4 clorofenil, 4 metoxifenil, 3-amino-4-clorofenil, indol 2-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il 			Diferente
	X-X-Y(Cy)-L-Lp(D) _n	R	X-X-Y(R ₇)-L-Lp(D) _n	IGUAL Folio 466

TABLA 2

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁) Pag 76-77 (folios 481-482)		Comparación
(7)				
Cy	Posibilidades: fenil, 2 clorofenil, 2 metoxifenil, 4-carbamoilfenil, pirid-2-il, pirid-4-il, tien-2-il, tien-3-il, furan-2-il, entre otros 			Diferente
		R=X-X- Y(R ₇)-L-Lp(D) _n	X-X=CR ₁ -CO Donde R ₁ = NH ₂	IGUAL
			Y = N o unido a L puede formar un GRUPO CICLICO con R ₇ = grupo lipofílico seleccionado de: mono o bicicloalquilo o heteroarilo L también puede ser un grupo orgánico enlazante que contiene 1-5 átomos de N o un grupo cíclico	IGUAL
	-CH ₃		Lp(D) _n = alquilo (D) _n Donde D=H y n=0-1	IGUAL

La única diferencia con D₁ es que esta solicitud no posee en el sustituyente R₂ grupos 1-amino-7-isoquinolina pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que si bien se muestran (folios 247 y siguientes) los protocolos de ensayo de inhibición del factor Xa y se informa que los

512

512 513

compuestos de la invención tenían actividad en estos ensayos con K_i de 10 μM o menor en el ensayo 1 y/o K_{ass} 0.1×10^6 1/mol en el ensayo 2, la solicitud carece de:

1. Estudios de biodisponibilidad que permitan afirmar que se logró una biodisponibilidad de notoria mejoría con respecto a los compuestos previamente conocidos.
2. Ensayos comparativos en el capítulo descriptivo contra el estado de la técnica más cercano donde se note su superioridad.

De la misma forma la **composición** reivindicada (6) no sería tampoco inventiva ya que los compuestos no parecen serlo.

De esta forma el Efecto Técnico que logra la diferencia sería actividad de inhibición del factor Xa debido a un buen comportamiento en el ensayo del tiempo de protrombina.

Así las cosas el **Problema Técnico Objetivo fundamental** de la Invención Reivindicada no podría definirse de la forma como se planteaba: Cómo lograr la obtención de compuestos con biodisponibilidad oral superior a las benzamidas de la anterioridad y mayor actividad antitrombótica en comparación con aminoisoquinolinas sino que se definiría en: Cómo lograr obtener compuestos alternativos con buena actividad antitrombótica debido a un buen comportamiento en el tiempo de tromboplastina parcial (tiempo de protrombina), lo cual no sería un salto tecnológico sorprendente que los haga superior a lo **previamente conocido**.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos y composiciones para un experto en la materia.

Si el solicitante considera que los compuestos y composiciones de la invención son superiores a los conocidos, este despacho le recomienda aportar datos relacionados para poder llegar a tal conclusión.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 99/11657	1 – 7	NIVEL INVENTIVO

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

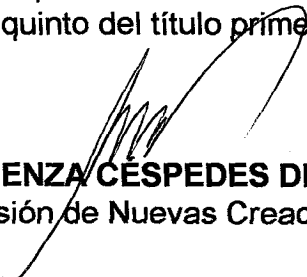
- Si bien realizando un análisis elemento por elemento y tal como ha sido modificada la presente solicitud ahora no puede ser afectada por novedad pues como lo indica el solicitante en su respuesta los compuestos no presentan grupos 1-amino-7-isoquinolinas, la solicitud carece de actividad inventiva por las razones previamente expuestas.

43 514

513

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 60 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 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
05 DIC. 2008

vis

CONCEPTO TÉCNICO No. 3184	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--