

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695- -00010-0000

Fecha: 2008-05-15 13:54:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogada
✓ ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Radicación 03-30695
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio
Folios 12 6300

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional: PCT/EP01/11610
Fecha de Presentación Internal.: 05/10/2001

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

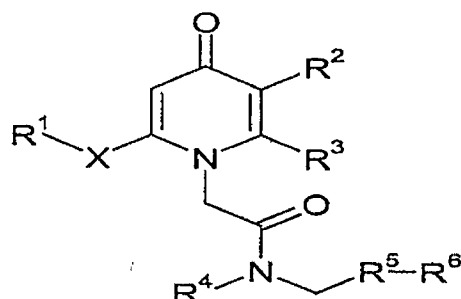
- 1.1. Descripción: Folios: 25 a 98 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Reivindicaciones 1 - 18 como se radicaron inicialmente. Folios 99 a 102. Reivindicaciones 1 a 15 del nuevo Capitulo Reivindicatorio. Folios 168 – 175.
- 1.3. Prioridad: GB 0024808.8 del 10/10/2000.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 155 a 175.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROSCLEROSIS**

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar compuestos de pirimidinona para el tratamiento de la aterosclerosis, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Reivindicación 1: Un compuesto de fórmula (I).



Reivindicaciones 2 - 13: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 14 - 15: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de compuestos y composiciones útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Para **resolver este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de pirimidona de fórmula I que inhiben la enzima Lp-PLA₂.

- *Clasificación Internacional de Patentes (IPC):* A61K31/47; A61P9/10; C07D215/36; C07D487/04.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de las reivindicaciones se encontró falta de concisión debido a que:

- *Reivindicación 1:* La conjunción “o” no es concisa, ya que indica múltiples opciones para las variables R² y R³ unidas.

4. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 10/10/2000

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:

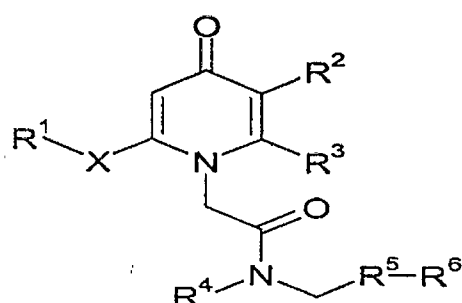
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9924420	PYRIMIDINONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM	20/05/1999
D2	US5519024	QUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THER USE	21/05/1996

Documento **D1** folios 138 a 141, 176; **D2** folios 177 a 181.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

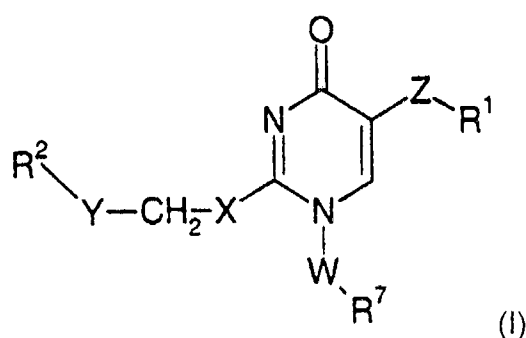
5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I).



Dicho compuesto ve afectado su nivel inventivo por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

D1 que enseña compuestos pirimidona de fórmula (I) como inhibidores de la enzima Lp PLA₂ útiles en el tratamiento de la aterosclerosis (Folios 138 - 141).



Donde **R²** puede ser aril opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de C1-C8 alquilo, C1-C18 alcoxi, C1-C18 alquiltio, hidroxio, halógeno, CN, arilalquil C1-C4, mono a perfluoroalquilo C1-C4 y mono a perfluoroalcoxi C1-C4, aril C1-C4 alquil; **X** puede ser O, S; **Y** es un grupo de fórmula -A¹-A²-A³ en donde A¹ y A³ representan un enlace o una cadena lineal o ramificada de un grupo alquileo C1-C10 y A² representa entre otros un enlace; **W** es un enlace y **R⁷** puede ser CONR⁵R⁶ (siendo R⁵ y R⁶

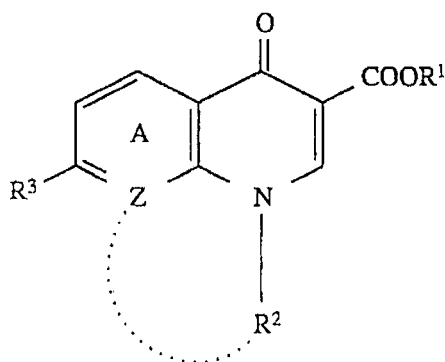
independientemente H) entre otros.

Los compuestos de la reivindicación 1, se diferencian de **D1** por la ausencia de un segundo átomo de Nitrógeno en el anillo central, por la opción de formación de un biciclo con los radicales R^2 y R^3 , y por los significados de R^5 y R^6 .

El efecto técnico conseguido por esta diferencia es el mismo, ya que ambos compuestos presentan actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂. En esta medida, los compuestos de la anterioridad **D1** presentan un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1 nM y 60000 nM (Folio 176), mientras que los compuestos de la invención un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1 nM y 100 nM (Folio 98).

El problema técnico objetivo de la solicitud es la necesidad de compuestos que inhiben la enzima Lp-PLA₂.

D2 que enseña compuestos derivados del ácido 1,7-disustituido-4-oxo-3-quinolincarboxílico 4-quinolona y del ácido 1,7-disustituido-4-oxo-3-naftiridincarboxílico 4-quinolona de fórmula I, los cuales son usados como agentes profilácticos o terapéuticos para la obstrucción arterial periférica y arteriosclerosis entre otros (Folios 177 - 181).



Donde **Z** es CH o N; R^2 es un grupo orgánico.

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar compuestos inhiben la enzima Lp-PLA₂; el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la clausula 1, al combinar los sustituyentes del núcleo heterocíclico del compuesto de **D1** con el anillo central quinolin-4-quinolona y el de naftiridin-4-quinolona de **D2**, ya que en este último se sugiere la presencia de un biciclo junto con el anillo de piridona como parte de la estructura central.

Por otro lado, no se observa la ventaja comparativa pretendida por el solicitante frente a otros compuestos inhibidores de la enzima Lp-PLA₂, pese a la ausencia de un segundo átomo de Nitrógeno en el anillo central, o por la opción de formación de un biciclo con los radicales R^2 y R^3 y por los significados de R^5 y R^6 ; ya que los estudios de actividad realizados por el solicitante (folio 98) no muestran la superioridad de los compuestos de la invención frente al estado de la técnica mas cercano **D1**, lo cual no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados por el solicitante.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de fármacos con actividad inhibitoria de la enzima Lp-PLA₂ de fórmula general I, de las reivindicaciones 1 a 13.

- **Las reivindicaciones 14 y 15** se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Teniendo en cuenta que los compuestos de la reivindicación 1 carecen de nivel inventivo, las composiciones farmacéuticas que los contienen también, ya que en las mencionadas anterioridades también se describen composiciones farmacéuticas (Folios 139, 177, 181).

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al auto dictado por este Despacho dictado por fijación en lista de 16 de noviembre de 2007, el solicitante objeta la ausencia de nivel inventivo con la que se concluye el concepto técnico N° 2139 del 02 de noviembre de 2007, exponiendo que en las anterioridades **D1**, **D2** y **D3** no existía ningún indicio que le permitiera a la persona versada en la materia llegar de forma obvia a los compuestos de la presente invención, en donde:

- a. El anillo central es piridinona.
- b. El anillo piridinona está sustituido en las posiciones 5 y 6, pudiendo formar en dichas posiciones un anillo fusionado al anillo central.
- c. Se evidencia de manera clara de su alta actividad en la inhibición de la enzima Lp-PLA₂, según se reporta en los estudios presentados en la descripción (pág. 75), lo cual se constituye en un hecho sorprendente porque no existe en el estado del arte compuestos de estructura similar que reporten dicha actividad.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos por el solicitante y el análisis de patentabilidad realizado en el presente concepto técnico, se concluye que:

- a. Tal y como enseña **D1** (ver análisis de nivel inventivo, folio 184), el anillo de pirimidinona está sustituido en las posiciones 1 y 6, y los significados de **W**, **X**, **Y**, **D3** y **R2** son similares a los que se describen en la reivindicación 1.
- b. Tal y como enseña **D2** (ver análisis de nivel inventivo, folio 185), el anillo central es una piridinona, la cual puede ir fusionada con un anillo de benceno o de piridina, asemejándose así a los significados de los sustituyentes **R⁵** y **R⁶** de los compuestos de la invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, el experto en la materia podría llegar a la obtención de los compuestos de la invención a partir del núcleo piridinona de los compuestos de **D2** y las sustituciones en las posiciones 1 y 6 del compuesto de **D1**, máxime cuando la actividad de este último es la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ y los compuestos de **D2** son útiles para el tratamiento de la aterosclerosis.

Lo anterior evidencia con claridad la alta similitud entre los compuestos de las anterioridades **D1** y **D2**, y los compuestos reivindicados en la presente invención. Por lo tanto, estos últimos se constituyen en una "*nueva alternativa*" de inhibidores de la enzima LP-PLA₂, tal y como lo menciona el solicitante (folio 155), en consecuencia no son inventivos.

- c. Si bien, el conjunto de compuestos probados en la presente solicitud como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂, constituye una muestra representativa del total de la invención; los resultados de estas pruebas (folio 98) no evidencian superioridad frente a los de los compuestos del estado de la técnica más cercano (D1), ya que estos últimos poseen un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1 nM y 60000 nM, mientras que los de la invención un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1 nM y 100 nM, evidenciándose de esta manera que los compuestos de D1 son igual de efectivos como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂ que los presentes en la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 13.

Asi las cosas, los argumentos del solicitante no desvirtúan la ausencia de nivel inventivo en los compuestos de la invención.

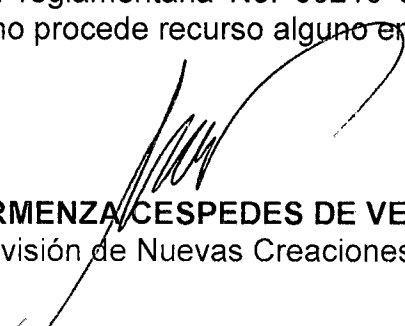
8. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9924420	1 – 15	Nivel Inventivo
D2	US5519024	1 – 15	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 MAYO 2008

CONCEPTO TECNICO No. 942	EXAMINADOR TECNICO Código No.202071
--------------------------	--

vergel