

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

2020
Bogotá, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695- -00012-0000

Fecha: 2008-11-13 12:47:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Nº 1 4 5 1 8

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

Nº 1 4 5 1 8
006

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.

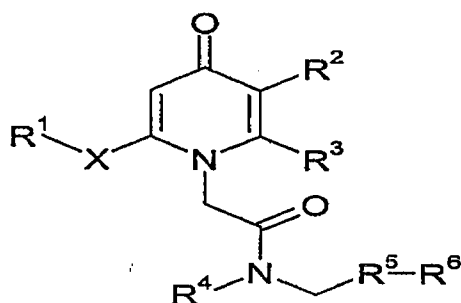
1.4. Respuesta del solicitante: Folios 188 a 202.

2. Objeto de la invención

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

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 pirimidinona de fórmula I que inhiben la enzima Lp-PLA₂.

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

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: 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:

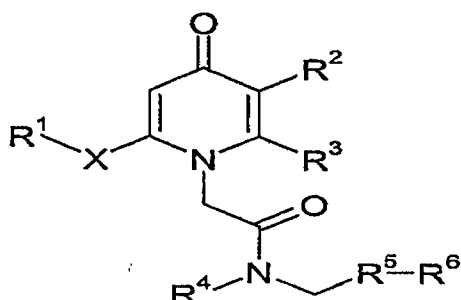
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9924420	PYRIMIDINONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM	20/05/1999

Documento D1 folios 138 a 141, 176.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

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

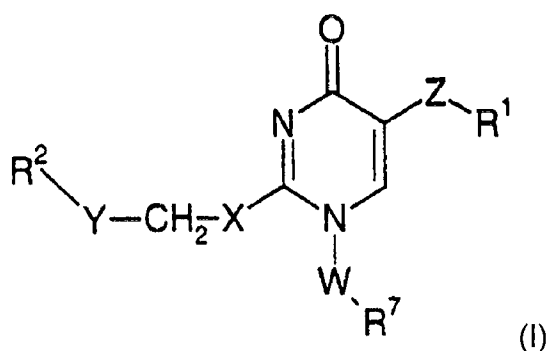


En donde algunas de sus modalidades son:

- R^1 = aril opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de C1-C8 alquilo, C1-C18 alcoxi, C1-C18 alquiltio, hidroxilo, halógeno, CN, arilalquil C1-C4, mono a perfluoroalquilo C1-C4 y mono a perfluoroalcoxi C1-C4, aril C1-C4 alquil;
- R^2 = junto con los átomos de carbono del anillo de piridona, forman un carbociclo
- R^3 = condensado de 5 a 6 miembros o un anillo benzo o heterociclo sustituido opc.
- R^4 = H, alquilo C1-C6.
- $X = (CH_2)_nO$, $(CH_2)_nS$, siendo $n = 1$.

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, 176).



En donde sus sustituciones equivalentes con el compuesto de fórmula I son:

- R^2 puede ser aril opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de C1-C8 alquilo, C1-C18 alcoxi, C1-C18 alquiltio, hidroxilo, halógeno, CN, arilalquil C1-C4, mono a perfluoroalquilo C1-C4 y mono a perfluoroalcoxi C1-C4, aril C1-C4 alquil;
- Z es CR^3R^4 , donde R^3R^4 forman un cicloalquil C3-C6 con el átomo de carbono, con el carbono al que están unidos; R^1 = aril o heteroaril opcionalmente sustituidos;
- W es un enlace, R^7 puede ser $CONR^5R^6$ (siendo R^5 y R^6 independientemente H, alquilo C1-C6-C20, entre otros);

- d. **X** puede ser O, S;
- e. **Y** es un grupo de fórmula $-A^1-A^2-A^3$ en donde A^1 y A^3 representan un enlace o una cadena lineal o ramificada de un grupo alquileo C1-C10 y A^2 representa entre otros, un enlace.

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 bíciclo 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 son bioisómeros, por lo tanto presentan la misma 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), evidenciándose así, como había sido lograda con anterioridad una concentración de 0.1 nM - por los compuestos de **D1** - para causar inhibición de la enzima Lp-PLA₂ en el 50% de la población estudio.

El problema técnico objetivo de la solicitud es la necesidad de compuestos alternativos a **D1**, que inhiben la enzima Lp-PLA₂.

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar compuestos para inhibir la enzima Lp-PLA₂; el experto en la materia podría realizar modificaciones isostéricas a los compuestos de **D1** y llegar a los reivindicados, con la motivación de obtener una actividad inhibitoria Lp-PLA₂ mejorada. Sin embargo, según se muestra en los datos presentados en el folio 98, algunos compuestos de la presente solicitud, están contenidos en el rango divulgado en la anterioridad, lo cual no evidencia un efecto sorprendente frente a los de **D1**. Por otra parte, en el mencionado folio, se evidencia la presencia de otros compuestos con un valor de IC₅₀ < 0.1 nM, los cuales sí evidenciarían un efecto sorprendente frente a los de **D1**.

Por consiguiente, los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 13, con IC₅₀ en el rango de 0.1 nM y 100 nM, no son inventivos, puesto que no demuestran una ventaja comparativa frente a los del estado de la técnica más cercano, a saber **D1**, por lo que se convierten en otra alternativa de compuestos que inhiben la enzima Lp-PLA₂ para el tratamiento de la aterosclerosis.

Los demás compuestos de la presente solicitud, cuyo valor de IC₅₀ < 0.1 nM, se deben sustentar en la descripción mediante ejemplos específicos y limitar el capítulo reivindicatorio a los mismos.

- **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 algunos compuestos de la reivindicación 1 carecen de nivel inventivo, las composiciones farmacéuticas que los contienen también, ya que en la mencionada anterioridad también se describen composiciones farmacéuticas (Folios 139).

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9924420	1 – 15	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al concepto técnico N° 942 del pasado 16 de mayo, el solicitante objeta la ausencia de nivel inventivo con la que se concluye el mismo, exponiendo que la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en las enseñanzas de las anterioridades **D1 y D2**, para realizar las modificaciones estructurales necesarias sobre las moléculas allí reveladas, para obtener los compuestos de la presente invención, en donde:

- a. El anillo central es piridinona.
- b. El anillo piridinona siempre esta fusionado con otro ciclo.
- c. El nitrógeno de la posición 1 del anillo piridinona esta sustituido por un grupo acetamida, unido a un grupo metil aromático.
- d. Resulta un hecho sorprendente que mantengan la actividad biológica frente a la enzima Lp-PLA₂.

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. Pese a las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y los de **D1** (ver análisis de nivel inventivo, folio 206), ambos compuestos presentan la misma actividad, resultado de una modificación isósterica como por ejemplo la del anillo de pirimidinona de **D1** para obtener el correspondiente anillo modificado de piridinona de los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, a diferencia de lo manifestado por el solicitante, no es sorprendente que los compuestos de la invención mantengan la actividad biológica frente a la enzima Lp-PLA₂, puesto que este es un caso típico de modificación estructural de tipo isósterica.
- b. Los datos presentados sobre la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente solicitud, en el folio 98, prueban que la actividad inhibitoria de la enzima Lp-PLA₂ de algunos de estos compuestos, se mantiene igual frente a la que presentaban los compuestos de **D1**. En esta medida, algunos de los compuestos de la invención presentan un valor de IC₅₀ en un rango que oscila entre 0.1 nM y 100 nM, y los de la anterioridad **D1**, un valor de IC₅₀ en un rango que oscila entre 0.1 nM y 60000 nM, estando el primer rango (compuestos de la solicitud) comprendido totalmente en el segundo rango (compuestos de **D1**). Lo anterior, demuestra claramente que no existe un efecto sorprendente o una ventaja comparativa de los compuestos de la invención frente a los de **D1**, ya que la actividad inhibitoria de la enzima Lp-PLA₂ a

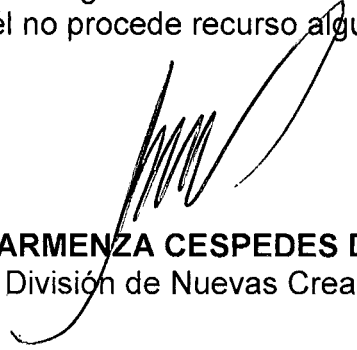
concentraciones entre 0.1 nM y 100 nM había sido previamente divulgada.

Por consiguiente, como se concluyó en el apartado de nivel inventivo, los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 13, con IC₅₀ en el rango de 0.1 nM y 100 nM, no son inventivos, pues se constituyen como una "alternativa" de inhibidores de la enzima LP-PLA2, frente a los presentes en el estado de la técnica mas cercano, tal y como lo menciona el solicitante (folio 155), en consecuencia no son inventivos.

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el 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

14 NOV. 2008

14 NOV. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 2975

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202071

V. 2008