

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-68488- -5	FECHA: 2013-07-25 15:50:06
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Asunto: Radicación: 11-68488- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13474
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2009/066673				
Fecha de Presentación Internacional	04/12/2009				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 11 068488 00000	02/Junio/2011
Reivindicaciones:	Radicado 11 068488 00000	02/Junio/2011
	Radicado 11 068488 00002	29/Agosto/2011
Dibujos:	Radicado 11 068488 00000	02/Junio/2011
Prioridad:	US 61/120.088	05/Diciembre/2008
	FR 0955434	31/Julio/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

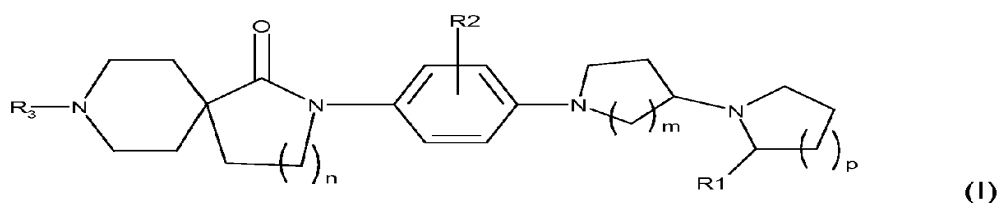
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones de acuerdo al radicado Radicado 11 068488 00002.

Título de la solicitud: "Tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituida, su preparación y su uso terapéutico".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad proporcionar compuestos derivados de carboxamida N-fenil-bipirrolidina útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por los receptores H3, particularmente las asociadas al sistema nervioso central.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) caracterizado por ser un derivado de una carboxamida N-fenil bipirrolidina.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/010.

4. De la solicitud de patente

Titulo

La Decisión 486 de 2000 en sus artículos 14 y 21D define que los usos no son patentables, por lo anterior la expresión "y su uso terapéutico" que se encuentra incorporada en el título no debe ser empleada por lo cual se sugiere hacer las correcciones necesarias.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-3 y 6 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R3, se encuentra en términos de géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. Ejemplos sustentados

Radical	Ejemplo Sustentados
R1	Metil,
R2	Metil,fluor, hidrógeno, trifluorometil,
R3	Ester terc-butilico, hidrógeno, ciclopentenilmetil, trifluorometoxibenzoil, piridin-carbonil, furan-carbonil, benzoil, fluoro-benzoil, isopropil, bencil ciclohexanocarbonil, tetrahidropiranocarbonil, ciclohexilmetil, furan, ciclopropilmetil, bencenosulfonil, ciclohexanocarbonil, metoxi-acetil, fluor-bencenosulfnil, ciclopentanocarbonil, fenil-acetil, naftalen-carbonil, furan-metil, tetrahidropiranmetil,

Las reivindicaciones 1-3 y 6 comparten materia, se sugiere sólo dejar la reivindicación independiente.

Las reivindicación 4 y 5 no son concisas porque reclaman una serie de compuestos derivados de la fórmula 1, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en el siguiente listado:

Ester terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico.	Ester terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico.
Ester terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;	Ester terc-butílico de ácido 2-[2-metil-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
Ester terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1-il)-fenil]-1'-oxo-2,9-diaza-espiro(5.5)undecano-9-carboxílico.	Ester terc-butílico de ácido 4-{[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoyl}-4-propil-piperidin-1-carboxílico.
Ester terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro [4.5]decano-8-carboxílico.	Ester terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro [4.5]decano- 8-carboxílico.
Ester terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il] -2 -trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico.	2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza espiro[4.5]decan-1-ona.
8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro [4.5] decan-1 -ona.	8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1 -ona.
Hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8 diaza-espiro[4.5]decan-1 -ona	8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3' S)-2-metil(1,3')bipirrolidin-1-il)-fenil]- 2,8-diaza-espiro (4.5)decan-1-ona.
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3' R)-2-metil(1,3')bipirrolidin-1-il)-fenil]- 2,8-diaza-espiro (4.5)decan-1-ona.	8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3' R)-2-metil(1,3')bipirrolidin-1-il)-fenil]- 2,8-diaza-espiro(4.5)decan-1-ona.
8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3' S)-2-metil(1,3')bipirrolidin-1-il)-fenil]- 2,8-diaza-espiro(4.5)decan-1-ona.	2-(2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3,]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxibenzoil))-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.
2-(2-metil-4-((2R,3' R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxibenzoil)-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.	2-[2-metil-4-((2S,3' R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxibenzoil)-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidin-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro (5.5) undecan-1-ona.
9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona.	9-(4-fluoro-benzoil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro [5.5]undecan-1-ona.
9-benzoil-2(4-((2S,3'S)-2-metil-(1,3')bipirrolidin-1'-il)fenil)-2,9diazaespiro [5.5] undecan- 1-ona.	9-ciclohexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro(5.5)undecan-1-ona
2-[2-fluoro-4-((2S,3,S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4 (carbonil) -2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona.	9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3,S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1,-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro [5.5]undecan-1-ona.
9-ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3,S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro [5.5]undecan-1 -ona.	9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona.
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1 -ona.	9-bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1,-il)-fenil]-2,9-diaza espiro[5.5]undecan-1-ona.
2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona.	8-(4-fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
8-ciclohexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	8-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-pipendin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.
8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-pipendin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
8-ciclohexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-tetrahidropiran -4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	8-(2-metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1,-il)-2-trifluorometilfenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
2-(4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil)-8-(naftalen-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.	8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.
8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-(1,3)bipirrolidinil-1'-il)2-	2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-

trifluorometilfenil)-2,8]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.	(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1-ona.
---	--

La reivindicación 7 no es concisa porque reclama una composición que contiene a uno o más compuestos de fórmula I combinados con excipientes de formulación. Las composiciones deben definir a los ingredientes activos como a los excipientes con su denominación común internacional junto con sus proporciones. Además, la composición reclamada no se encuentra sustentada o probada dentro del capítulo descriptivo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, 05 de diciembre de 2008. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2007048595	"Compounds comprising a lactam or a lactam derivative moiety, processes for making them, and their uses"	03/Mayo/2007
D2	US20040220191	"Substituted N-aryl heterocycles process for their preparation and their use as medicaments"	04/Noviembre/2004

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos derivados de lactama y sus procesos de obtención y su actividad H3 y su uso en el tratamiento de enfermedades mentales (Resumen, Pág. 1 línea 1-10 y Pág. 146, Rv. 33).

El documento D2⁽²⁾ divulga compuestos N-aryl heterociclos empleados en el tratamiento la obesidad, la diabetes y desórdenes mentales (Pág. 1, Párr. 001-003 y 475).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

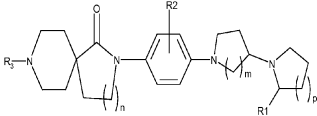
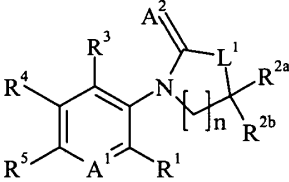
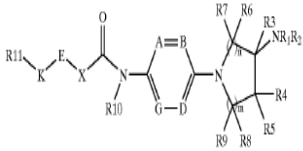
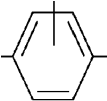
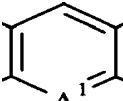
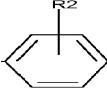
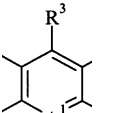
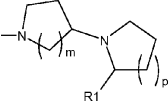
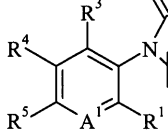
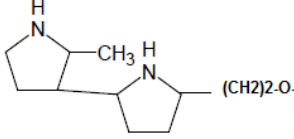
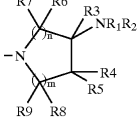
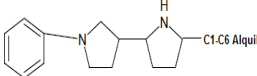
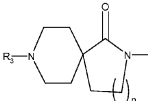
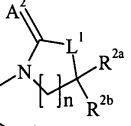
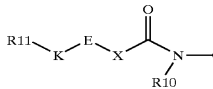
Nivel inventivo (Art18 D486)

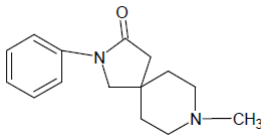
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I caracterizado por tener dentro de su estructura un bipirrolidin y un diaza-espiro.

1. <http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007048595&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28WO2007048595%29>

2. <http://www.google.com/patents/US20040220191>

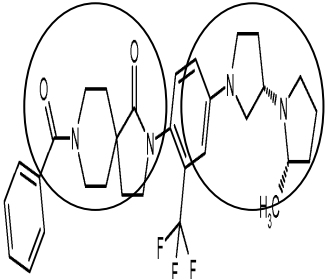
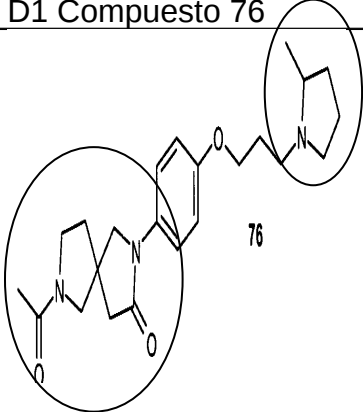
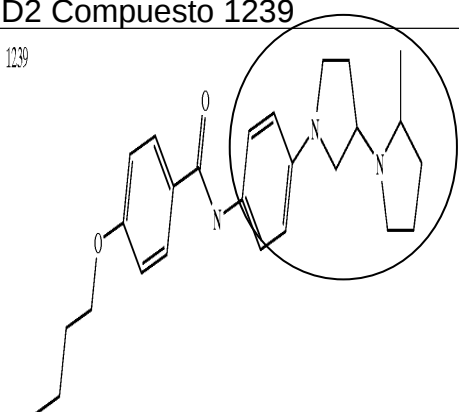
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (I) 
	 A¹= CH (Pág.128, Rv.1).	 A=B=C=D=C(R42), donde R42= Hidrógeno (Pág. 351, Rv.1).
 R2=Hidrógeno	 R3=Hidrógeno (Pág.128, Rv.1).	 A=B=C=D=C(R42), donde R42= Hidrógeno (Pág. 351, Rv.1).
 Donde m=1 R1=Hidrógeno	 donde, R1=R3=R4=Hidrogeno (Pág.128, Rv.1). R5= O-(CH₂)_w-NR^{8A}R^{8B} W=2 NR^{8A}R^{8B}=2(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il  (Pág.135, línea 27, Rv. 26).	 donde, R3=R4=R5=R6=R7= R8=R9=Hidrógeno m y n= 0-2 (Pág. 351, Rv.1) NR1R2= Juntos forman un anillo de 5 miembros con heteroátomos como el nitrógeno. Los anillos pueden estar sustituidos por alquilos C1-C6 (Pág. 350, Rv. 1). 
 donde, n=1 R3=Hidrógeno	 donde, A²=Oxígeno L¹=-(O)_v-(CR_{9a}R_{9b})_m-(CH₂)_z,	 donde, R10=Hidrógeno X=Enlace K=Enlace R11=C1-C6 alquil

	$v=0, m=0, z=1, n=1$ entonces $L^1=CH_2$ R2a y R2b forman un heterociclo con un nitrógeno  (Pág. 5, líneas 3-9, Pág. 6, líneas 33-36, Pág. 128, líneas 10 a 30, Rv.1).	E=un anillo heterocíclico con nitrógeno. (Pág. 350 a 352, Rv.1)
--	---	--

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos derivados de lactama con actividad en los receptores H3 y usados en el tratamiento de enfermedades mentales. Por su lado, el documento D2 enseña compuestos N-aril heterociclos empleados en el tratamiento de la obesidad, la diabetes y desórdenes mentales (Pág.1, líneas 1- 10, Pág. 146, Rv. 33 y Pág. 1, Párr. 001-003 y 475, respectivamente).

Además, el compuesto reclamado 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3] bipirolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil) diaza-espiro[4.5]decan-1-ona comparte características estructurales con los compuestos No 76 y 1239 definidos en los documentos D1 y D2 respectivamente

Solicitud	D1 Compuesto 76	D2 Compuesto 1239
	 (Pág.81, Ej.5)	 (Pág. 278, Párr.1028)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto enseñado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado presenta un pirrol intermedio entre el fenilo y el pirrol sustituido mientras que en el compuesto definido en el documento D1 presenta entre el fenilo y el pirrol sustituido un éter de tres carbonos.

El efecto que logra el incluir un entre el pirrol sustituido y el fenilo un pirrol, consiste en aumentar su eficiencia biológica con valores de K_i entre 0,04 a 248.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar un compuesto un compuesto agonistas H3 para aumentar

su eficiencia biológica”.

Sin embargo, la utilización de un pirrol entre el fenilo y el pirrol sustituido para aumentar la eficiencia de los compuestos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos N-aril hetrociclos empleados en el tratamiento de la obesidad, la diabetes y desórdenes mentales (Pág. 1, Párr. 001-003 y 475).

El documento D1 enseña que sus compuestos tienen un Ki mayor a 7nM calculados con la ecuación de Chen y Prusoff (Pág. 126, línea 10-11). La invención presenta resultados de Ki aplicando la misma ecuación entre 0,04 a 248nM. Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la solicitud.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el enlace directo pirrolidin-fenil de acuerdo a lo enseñado en el documento D2 dentro de la estructura revelada en el documento D1 cambiando el enlace etil-éter por el enlace directo para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-7 no mencionan características técnicas esenciales del compuesto de fórmula I, tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007048595	1-7	Nivel inventivo
D2	US20040220191	1-7	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 (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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra