



No. 03-107408- -00005-0000

Fecha: 2007-10-18 16:26:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
As: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03.107.408

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO
INHIBIDORES DEL FACTOR Xa".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

RESPUESTA AL OFICIO No. 8927 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 269,
DE FECHA 27 DE JULIO DE 2007
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, tal como consta en la sustitución adjunta, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentación de esta solicitud.

En el **Capítulo Reivindicatorio Modificado** se eliminaron las Reivindicaciones originales 10, 12 y 13. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

169/169
2

BOGOTÁ
NOTARIA 2.
27 Bogotá D.C.

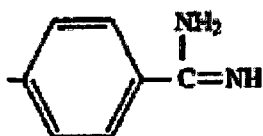
a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 10, 12 y 13 no son patentables porque se refieren a usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada esta objeción en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado no contiene reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamiento.

3. a- El Examinador considera que los siguientes documentos afectan el nivel inventivo de la presente solicitud:

No.	Documento	Date
D1	WO 01/19795	22-03-2001
D2	US 5.489.583	06-02-1996

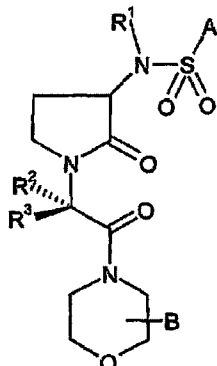
El Examinador argumenta que D1 describe compuestos inhibidores del factor Xa, que al igual que los de la presente solicitud, tienen un núcleo básico de pirrolidin-2-ona sustituido en la posición 3 del anillo con una sulfonamida. La diferencia estructural se encuentra en los sustituyentes de la carboxamida unida al nitrógeno del anillo de pirrolidina. En cuanto a D2, el Examinador anota que D2 menciona compuestos inhibidores de la trombina, que solo se diferencian de los compuestos reivindicados, en que D2 comprenden el sustituyente:



Así, el Examinador concluye que, los compuestos reivindicados en esta solicitud se pueden considerar como compuestos semejantes a los de D2 ya que además de su similitud estructural, también son útiles para el tratamiento de enfermedades vasculares.

Para el Examinador, el estado de la técnica citado proporciona información que sugiere al experto en la materia la realización de procesos de síntesis para obtener compuestos como los reivindicados, con las mismas propiedades farmacológicas como inhibidores del factor Xa y funcionar en el tratamiento de enfermedades vasculares. De acuerdo a lo anterior, los compuestos reivindicados no brindan un efecto técnico inesperado o diferente, ya que debido a su estructura y a su actividad farmacológica, siguen siendo útiles para el tratamiento de enfermedades en las cuales está indicado un inhibidor del factor Xa, y por lo tanto son considerados compuestos alternativos a los ya conocidos.

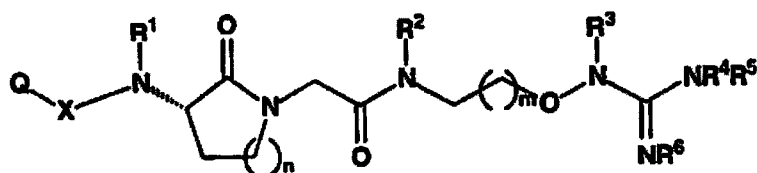
b- i) La presente invención reclama compuestos de fórmula:



que son inhibidores del factor Xa, útiles en el tratamiento de enfermedades vasculares agudas. Estos compuestos proporcionan valores de $IC_{50} < 60 \mu M$ en ensayos *in-vitro* de inhibición del Factor Xa. De hecho, los compuestos preferidos de la invención presentan valores de IC_{50} menores a $2 \mu M$, y más preferiblemente, valores de IC_{50} menores que $0.1 \mu M$.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Examinador, es importante subrayar lo siguiente:

D1 reveló compuestos que son útiles como inhibidores del Factor X1, de fórmula:

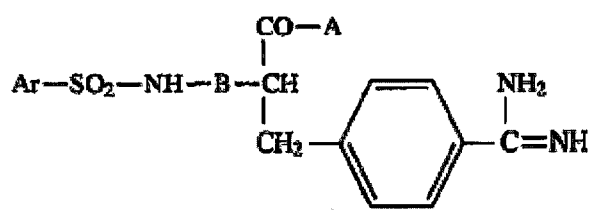


Sin embargo, aunque los compuestos de la presente invención comparten el mismo núcleo estructural, correspondiente a 3-amino sustituido-1-(2-oxoetil)pirrolidin-2-onas, los compuestos de D1 no brindan sugerencia alguna respecto de la inclusión de un grupo morfolina que sustituye el grupo 2-oxoetil; esto es, el reemplazo del grupo etoxiguanidina de D1 por un grupo morfolina.

Si bien el Examinador tiene razón en que los compuestos de la presente invención utilizan un grupo sulfonil sustituyente en el grupo amino de la 3-pirrolidinona (como en D1), cualquier persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de dicha anterioridad, estaría condicionada únicamente hacia la obtención de derivados de N-sustituidos-(etoxiguanidina)-2-(3-amino sustituido-2-oxopirrolidin-1-il)acetamidas (sin un grupo morfolino).

12/12/11

A su vez, D2 reveló compuestos de fórmula:



donde (B) puede ser pirrolidin-2-ona y (A) puede ser un grupo morfolino, como en la presente invención. Sin embargo, la presente invención no considera la inclusión de un grupo 4-metilbenzamidina sustituyendo la posición 1 del grupo -2-oxoetil. Dicha posición en la presente invención está sustituida con R² y R³, donde dichos radicales pueden ser hidrógeno, C₁₋₃-alquil o -CF₃ (solamente uno de ellos). Adicionalmente, los compuestos de D2 también difieren de los de la presente invención en el sustituyente A, puesto que los compuestos aquí reivindicados se relacionan con grupos arilo y heteroarilo específicos, mientras que los compuestos de D2 en dicha posición (Ar) comprenden un grupo -NR¹R² o un grupo -OR³. En conclusión, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 estaría predispuesta a incluir un grupo voluminoso sustituyendo la posición 1 del grupo -2-oxoetil, como el metilbenzamidina allí ilustrado, en la búsqueda de obtener compuestos inhibidores de trombina, pues nada en el arte previo enseña o siquiera sugiere que la remoción de dicho grupo voluminoso y la inclusión de hidrógenos, C₁₋₃-alquil o -CF₃, proporcionaría compuestos inhibidores del Factor Xa. De hecho, D2 se ocupa de compuestos que son inhibidores de trombina, mientras que la presente solicitud revela inhibidores del Factor Xa, que son enzimas diferentes, por lo tanto una persona medianamente versada en la materia no consideraría la materia revelada en D2 para el diseño de inhibidores del Factor Xa.

iii) Según todo lo anterior, me permito concluir que el arte previo citado por el Examinador no proporciona enseñanzas o sugerencias indicando que compuestos como los de la presente invención, que a diferencia de D1 incluyen un grupo morfolina, presentarían actividad como inhibidores del Factor Xa. Es más, nada en el arte previo sugiere que la remoción de grupo metilbenzamidina de D2 y la inclusión de hidrógenos, C₁₋₃-alquil o -CF₃, proporcionaría compuestos inhibidores del Factor Xa. De hecho, toda persona medianamente versada en la materia sabe que pequeños cambios en la estructura molecular de un compuesto puede producir cambios enormes en la actividad, hasta el punto que la actividad biológica final de una molécula dada es impredecible, pues es imposible encontrar sugerencias en el estado del arte indicando que los compuestos de la presente solicitud presentarían una IC₅₀ <60µM en ensayos *in-vitro* de inhibición del Factor Xa.

ARROJAS DE URUETA
NOTARIA

27 Bogotá D.C.

4. Para terminar, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.²

Así las cosas, deseo poner bajo su conocimiento el hecho de que en relación con la presente solicitud han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero, como por ejemplo en Europa (EP 1395553B1) y Estados Unidos (US 7.186.717B1), que protegen materia equivalente a la que reclama la presente solicitud colombiana. De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, si corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos.

5. En conclusión, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención. En el caso que el Examinador considere que aún existen

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

² Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

12/3/23
B

reivindicaciones no patentables, solicito respetuosamente emitir un segundo Auto de Fondo para
Bogotá D.C. hacer las aclaraciones correspondientes.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P . 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Sustitución de Poder.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA

EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27

FUE PRESENTADA PERSONALMENTE
ANTE EL SIGNATARIO POR EL VEINTISIETE
DE SEPTIEMBRE DE 2007 POR:

Con C.C.

Y ADELAR

DOCTOR

ABOGADO

EN DEPENDENCIA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

DE LA

18 OCT 2007

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA VEINTISIETE

REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

Notaria 27 Bogotá D.C.

1374/179
Q

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03.107.408

Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO
INHIBIDORES DEL FACTOR Xa".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:
Industria
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SEÑOR NOTARIO VEINTISIETE
DE NOMBRE DE NUESTRA POR:
Carlos Obier
79782747
CONTENIDO DEL ANTERIOR
ESCRITO Y QUE LA FIRMA QUE LO
FIRMA POR EL.


NOY: 28 AGO 2007 HUELLA

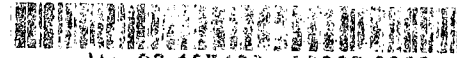

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D C

Carro
Pla de 742/30

175 175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107408-00005-0000

FECHA: 2007-10-04 10:23:24 CAL. AUT. NUESTRAS REACCIONES
CALLE 14 # 10-100, BOGOTÁ, D.C. TEL. 221 1000 FAX 221 1001
CORREO: S.I.C@SIC.gov.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 81,886
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532122	04/10/2007	3,174,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

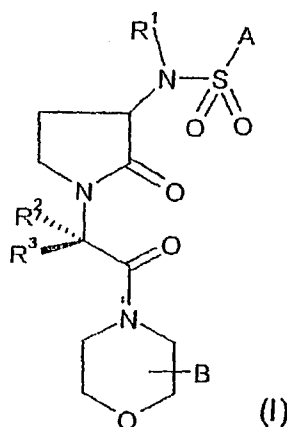
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(examen de fondo)

1. La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



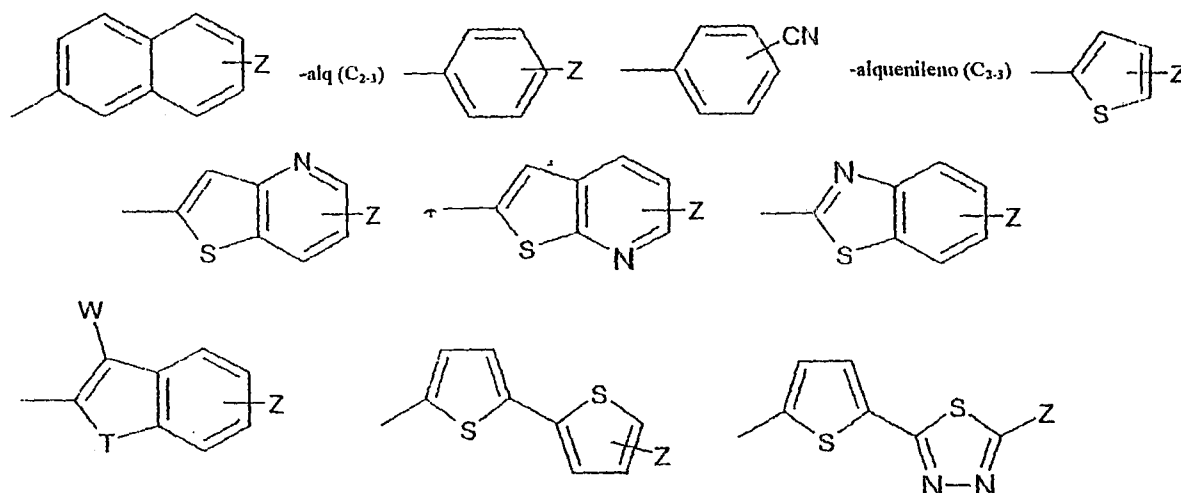
5 en la que:

- R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{3-6} , -(alquil C_{2-3}) NR^bR^c , -(alquil C_{2-3}) $NHCOR^b$, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con halógeno, o R^1 representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} y
- 10 W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} , fenilo o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -(alquil C_{1-3})OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y
- 15 -OH;

R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-3} o -CF₃ con la condición de que uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} o -CF₃ y el otro es hidrógeno;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

A representa un grupo seleccionado entre:

127
137
147

Z representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre halógeno y OH,

W representa un sustituyente opcional -alquilo C₁₋₃,

5 alq representa alquileo C₂₋₃ o alquenileno C₂₋₃,

T representa un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados entre -CF₃, -F, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -(alquil C₁₋₆)OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^c y -(alquil C₀₋₃)CO₂alquilo C₁₋₃, -CONH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂NH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₃ y -CH₂SO₂alquilo C₁₋₃;

(ii) un grupo -Y-R^a,

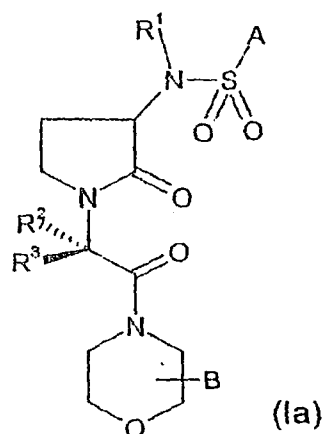
Y representa -alquileo C₁₋₃-, -CO-, -(alquil C₁₋₃)NH-, -(alquil C₁₋₃)NHCO-, -(alquil C₁₋₃)NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

15 R^a representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; o

20 (iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

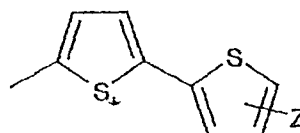
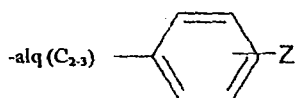
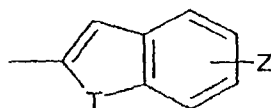
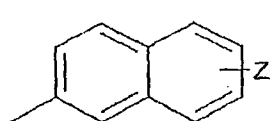
25 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):

170
178

en la que:

- R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} o un grupo X-W, en el que X representa -alquileno C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} , fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -(alquil C_{1-3})OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;
- R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-3} o -CF₃ con la condición de que cuando uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} o -CF₃, el otro es hidrógeno;
- R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;
- A representa un grupo seleccionado entre:



- Z representa un sustituyente halógeno opcional,
alq representa alquileno o alquenileno,
T representa un heteroátomo seleccionado entre S o N;
B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:
- (i) uno o más sustituyentes seleccionados entre -CF₃, -F, =O, -CO₂H, -alquilo C_{1-6} , -(alquil C_{1-6})OH, -(alquil C_{1-3})NR^bR^c, -(alquil C_{0-3})CONR^bR^c y -(alquil C_{0-3})CO₂alquilo C_{1-3} ;
- (ii) un grupo -Y-R^e,

Y representa -alquileo C_{1-3} -, -CO-, -(alquil C_{1-3})NH-, -(alquil C_{1-3})NHCO-, -(alquil C_{1-3})NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-3} -, -alcoxi C_{1-3} -, -(alquil C_{1-3})OH, halógeno, -CN, -CF₃-, -NH₂-, -CO₂H y -OH; o

(iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-3} -, -alcoxi C_{1-3} -, -(alquil C_{1-3})OH, halógeno, -CN, -CF₃-, -NH₂-, -CO₂H y -OH;

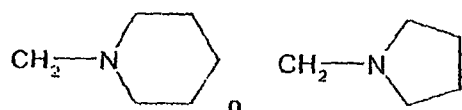
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} -, -alqueno C_{3-6} -, -(alquil C_{2-3})NR^bR^c-, -(alquil C_{2-3})NHCOR^b-, fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, o R¹ representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} - y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c-, -COalquilo C_{1-6} -, -CO₂alquilo C_{1-6} -, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² representa -alquilo C_{1-3} o hidrógeno.

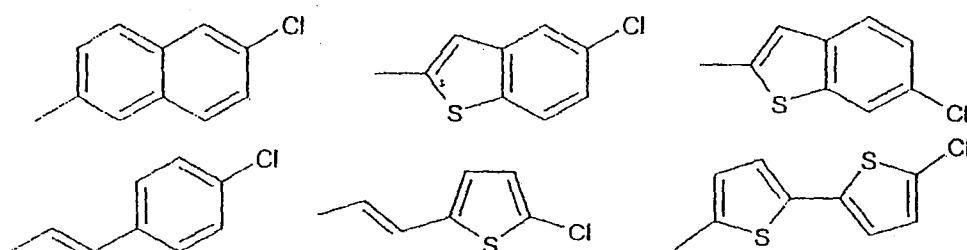
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ representa -alquilo C_{1-3} o hidrógeno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que B representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre -alquilo C_{1-6} -, -CONHCH₃-, -CONHCH₂CH(OH)CH₃-, -CH₂NH(CH₃)₂-, -CH₂OCH₃-, -CH₂SO₂CH₃-, -CH₂NHCH₂CH(OH)CH₃-,



7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B representa hidrógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A representa un grupo seleccionado entre

180
180

9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida,
- 5 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- N2-(((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- 10 N2-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- 5'-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 15 N-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- N-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
- 20 (E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida,
- 25 N-(((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
- 30 6-cloro-N-etil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,

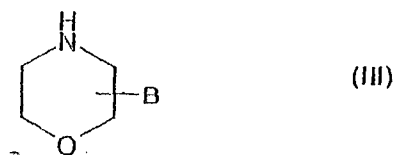
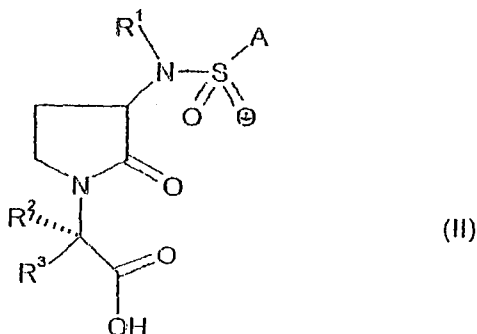
181

- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutyl)naftalen-2-sulfonamida,
N-2-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
5 6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
N2-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
10 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
15 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
20 6-cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
N-alil-6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
25 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de *tert*-butilo,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
30 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
35 N2-((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,

- N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
 formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
 5 formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
 formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida, y
 N-[2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl][(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]amino)etil]acetamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende:
- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III):



183 1 83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 21/11/2007

Abogado
CARLOS OLARTE

ASUNTO Radicación 03-107408
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 004 ¹⁵⁹²⁷

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/GB02/002721
Fecha de Presentación Internacional. 06/06/2002

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

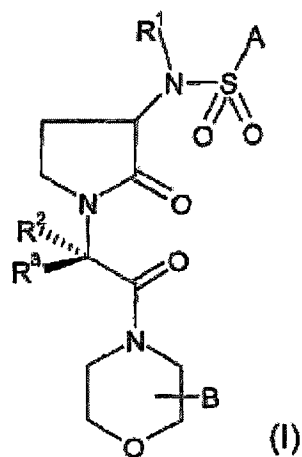
- 1.1. Descripción: Folios: 50 a 122 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folio 176 a 182 modificado según respuesta del solicitante.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 GB 0114005.2 del 08/06/2001.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 168 a 182

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa.

Objeto de la invención:

La invención se refiere a compuestos inhibidores del factor Xa de fórmula general (I), a sus derivados farmacéuticamente aceptables y a procesos para su preparación.



Reivindicaciones 1 a 9: Compuestos de la fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 10: Una composición farmacéutica que comprende compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, junto con un vehículo farmacéutico.

Reivindicación 11: Un Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I

El problema técnico planteado en esta solicitud de patente de invención es la necesidad de proveer compuestos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades vasculares, entre ellas trombosis coronaria y tromboembolia.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirrolidina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus procesos de preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 207/267, A61K 31/40 y A61P 7/02

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 08/06/2001, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/19795	Azacycloalkanone serine protease inhibitors	22/03/2001
D2	US 5489583	2-substituted 3-(4-amidinophenyl) propionic acid derivatives	06/02/1996

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar 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.

4.1. Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud de patente en estudio reivindica compuestos derivados de pirrolidina de fórmula general (I)

El documento D1 describe compuestos con un núcleo básico de pirrolidin-2-ona sustituido en la posición 3 del anillo con una sulfonamida y procesos para su preparación que son potentes inhibidores del factor Xa. El documento D2 menciona compuestos derivados de pirrolodina, que actúan como inhibidores de trombina que al igual que los de D1 son útiles para tratar enfermedades vasculares.

Realizando los respectivos reemplazos de los sustituyentes de las fórmulas generales de D1 y D2 se obtienen compuestos con mucha similitud estructural a la de los compuestos de pirrolidin-2-ona reivindicados en la presente solicitud.

Las anterioridades citadas indican que compuestos con un núcleo estructural de pirrolidin-2-ona sustituidos en la posición 3 con una sulfonamida, presentan propiedades farmacológicas relacionadas con la inhibición de enzimas y factores involucrados en la coagulación sanguínea y por ende pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades vasculares.

De acuerdo a la respuesta del solicitante, *la información de las anterioridades D1 y D2 no brindan sugerencia alguna respecto de la inclusión de un grupo morfolina que sustituye el grupo 2-oxoetil*, al respecto cabe resaltar, que no se demuestra que la inclusión de los grupos morfolin y/o CF₃ sea la responsable de una actividad diferente o incrementada de los compuestos reivindicados con respecto a los presentes en el estado de la técnica.

Si bien la descripción menciona que los compuestos reivindicados proporcionan valores de IC₅₀ < 0,1 µM en ensayos *in vitro* de inhibición del factor Xa, estos valores no están comparados con valores de IC₅₀ de otros compuestos relacionados presentes en el estado del arte, por lo tanto no es posible confirmar con este dato una mayor efectividad o eficacia de los mismos.

De igual forma no hay datos que demuestren que los compuestos de la invención presenten una característica diferente o un efecto inesperado con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que siguen teniendo las mismas propiedades farmacológicas y por tanto su utilidad terapéutica se encamina hacia el mismo fin, las enfermedades vasculares, así interactúen con enzimas diferentes pero relacionadas entre sí con respecto al proceso de coagulación, como la trombina y el factor Xa.

En cuanto al análisis de las otras oficinas de patentes referenciadas por el solicitante, cabe resaltar que si bien puede ser una base para determinar el carácter novedoso e inventivo, el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, teniendo en cuenta la legislación vigente en el momento y en lugar que se efectúe, por lo que la concesión de una patente en un país no determina su otorgamiento automático en otro.

De acuerdo a los argumentos dados, se considera que la invención reivindicada en esta solicitud de patente, carece de nivel inventivo.

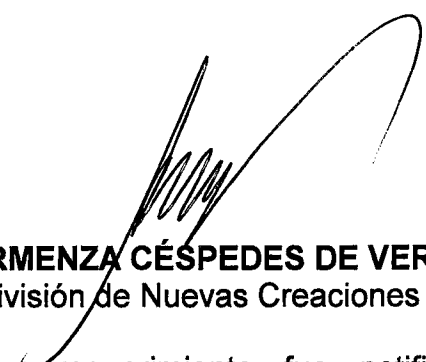
5. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 01/19795	1 a 11	Nivel Inventivo
D2	US 5489583	1 a 11	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.

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
11 / DIC 2007

CONCEPTO TECNICO No. 2298	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---

11
10003