

161

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 04-043370-00004-0030

FECHA DE EMISIÓN: 11/01/2008
FECHA DE RECEPCIÓN: 11/01/2008
FECHA DE VENCIMIENTO: 11/01/2008

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5)".-Clase C07D 401/06.-Expediente número 04-043.370.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 11 de Enero de 2008.

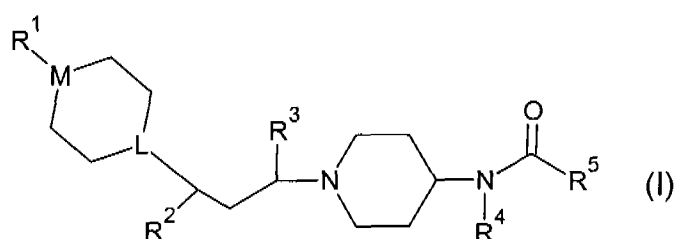
2. Modificaciones

Antes de dar respuesta al Concepto Técnico al que se hizo referencia en el numeral anterior, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud. **Dichas modificaciones no constituyen en ninguna forma una ampliación, toda vez que se encuentran plenamente sustentadas en la descripción y se realizan con el único fin de contribuir a la claridad de la materia reclamada.**

Así el capítulo reivindicatorio queda constituido por 11 reivindicaciones como me permito resumir a continuación:

- Reivindicación 1. Con el propósito de hacer aún más claro el objeto de la presente invención se han restringido los posibles significados de los sustituyentes R¹, R⁵, R⁶ y R⁷, que constituyen los compuestos de fórmula (I). Como consecuencia de dicha restricción los significados de los sustituyentes R¹⁰ y R¹¹, han sido eliminados, dado que ya no son necesarios. De esta forma la nueva reivindicación 1 se lee:

"Un compuesto de fórmula (I):



en donde

L es CH o N ; M es CH o N ; siempre y cuando L y M no sean CH ambas;

R^1 es Hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], $S(O)_2R^6$, $S(O)_2NHR^7$, $C(O)R^7$, $C(O)_2(\text{alquilo}C_{1-6})$, o $C(O)NHR^7$; y cuando M es CH , R^1 también puede ser $NHS(O)_2R^6$, $NHS(O)_2NHR^7$, $NHC(O)R^7$ o $NHC(O)NHR^7$;

R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera está opcionalmente sustituido por halo,

alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_n(\text{alquilo}C_{1-4})$, nitro, ciano, o CF_3 ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R^5 es fenilo, heteroarilo, fenilo-alquilo(C_{1-2}), o heteroarilo-alquilo(C_{1-2});

en donde los anillos de fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k(\text{alquilo}C_{1-4})$, $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2(\text{alquilo}C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo}C_{1-4})$, $N(\text{alquilo}C_{1-4})_2$, $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo}C_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquilo}C_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo}C_{1-4})$, $C(O)(\text{alquilo}C_{1-4})$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 ó OCF_3 ;

k , m y n son, independientemente 0, 1 o 2;

R^6 es alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquilo C_{3-7} , fenilo {opcionalmente sustituido por halo};

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} [opcionalmente sustituido por fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquilo C_{3-7} , fenilo {opcionalmente sustituido por halo};

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$ o $C(O)(\text{alquilo}C_{1-4})$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos;

siempre y cuando que, cuando R^1 es hidrógeno o alquilo no sustituido,

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N , la parte del fenilo o

heteroarilo de R^5 está sustituido por uno de: $S(O)_k$ alquilo C_{1-4} , $NHC(O)NH_2$, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 ó OCF_3 ; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_k$ alquilo C_{1-4} , $S(O)_2NR^8R^9$, $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}); NH_2 ; NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$; $NHC(O)NH_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 ó OCF_3 ".

- Reivindicaciones 2 y 3. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 4. Consecuentemente con las restricciones de los significados de los sustituyentes realizadas en la reivindicación 1, **esta reivindicación es eliminada del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicaciones 5 a 7 (nuevas reivindicaciones 4 a 6). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 8. Al igual que en el caso de la reivindicación 4, como consecuencia de las restricciones realizadas en la reivindicación 1, **esta reivindicación es eliminada del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicaciones 9 a 13 (nuevas reivindicaciones 7 a 11). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.

Me permito reiterar que, como se mencionó anteriormente, **estas modificaciones no amplían de forma alguna el alcance de la invención, toda vez que limitan y clarifican aún más la materia reclamada,** con pleno sustento en la descripción, ajustándose así a los parámetros del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. Con el fin de dar respuesta a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2749** bajo el acápite de Nivel Inventivo, se ha realizado un análisis más detallado del objeto reivindicado en la presente solicitud, así como también de las enseñanzas de los documentos citados como referencia.

4. Nivel Inventivo

El Señor Examinador declara que el nivel inventivo de la solicitud en estudio se ve afectado por la existencia de los documentos **WO9925686 (D1)** y **EP1013276 (D2)**.

Con respecto a este particular me permito señalar que ninguno de los documentos citados por sí solo o en combinación, llevaría a la persona versada en la materia a obtener de forma obvia los compuestos derivados de piperidina materia de la presente solicitud, tal como me permito mostrar a continuación:

4.1. **Documento WO 9925686 (D1)**. Este documento revela compuestos cuya estructura central contiene una amina cíclica y que presentan actividad como inhibidores de la acción de quimoquinas.

Con respecto a este documento el Señor Examinador declara que *"anticipa que la estructura química básica de los compuestos derivados de (I), en la solicitud, posee actividad moduladora de quimoquinas"*. De igual forma el Señor Examinador resalta que a pesar de la diferencia estructural que evidentemente existe entre los compuestos revelados en D1 y los considerados en la presente solicitud, *"No se demuestra el efecto inesperado de dicha diferencia ya que los compuestos derivados de (I) continúan teniendo actividad moduladora de quimoquinas"*; señalando, además, que *"Para el experto en la materia sería obvio desarrollar compuestos derivados de la fórmula (I) en vista de los compuestos revelados en D1 y su actividad moduladora de quimoquinas"*.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en el citado documento D1 y los compuestos de la presente solicitud, las que son aún mas evidentes a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, que harían que la persona versada en la materia no pudiera encontrar motivación alguna en el documento D1 que lo llevara a obtener los derivados de piperidina materia de la presente invención.

Como es claro para la persona versada en la materia, la actividad biológica de una sustancia está estrechamente ligada a su estructura. Es un hecho comprobado que aún cambios estructurales pequeños pueden producir que la sustancia pase de ser activa a ser completamente inactiva. Un ejemplo claro de

este hecho lo constituyen los candidatos a inhibidores de la incorporación del ácido γ -aminobutírico (GABA) mostrados en la siguiente figura¹.

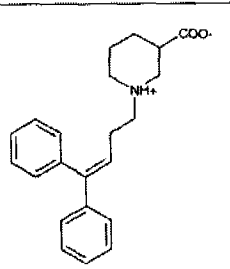
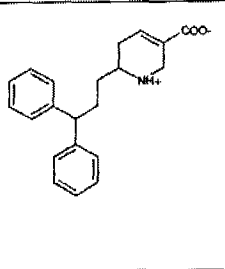
		
IC ₅₀ <i>in vivo</i>	0.11 mM active	0.1 mM inactive
pK _a	3.57/9.23	3.39/9.25
log D _{int}	0.99	0.71
log D _{ext}	-0.43	-2.00
Δ log D	1.42	2.71

Fig. 1.6
Properties of
GABA-uptake
inhibitors [28].

Mientras que el compuesto de la izquierda tiene actividad *in vivo*, el de la derecha es inactivo. Me permito resaltar que las diferencias estructurales entre estas dos moléculas son sólo la posición del doble enlace y el número de carbonos en la cadena central (3 en el caso de la molécula activa, dos en el caso de la molécula inactiva).

Del mismo modo, para la persona versada en la materia es evidente que la actividad biológica de una sustancia se ve influenciada, además de su estructura, por factores como su tamaño, su carga, su conformación tridimensional y su facilidad de solvatación, entre otras. Todas estas propiedades se modifican al introducir o eliminar grupos funcionales en la molécula.

En este sentido el documento D1 no permite suponer de manera alguna que los cambios estructurales que son necesarios para llegar a los compuestos de la presente solicitud no resultarían en la pérdida total de la actividad de los compuestos como moduladores de los receptores de quimoquinas.

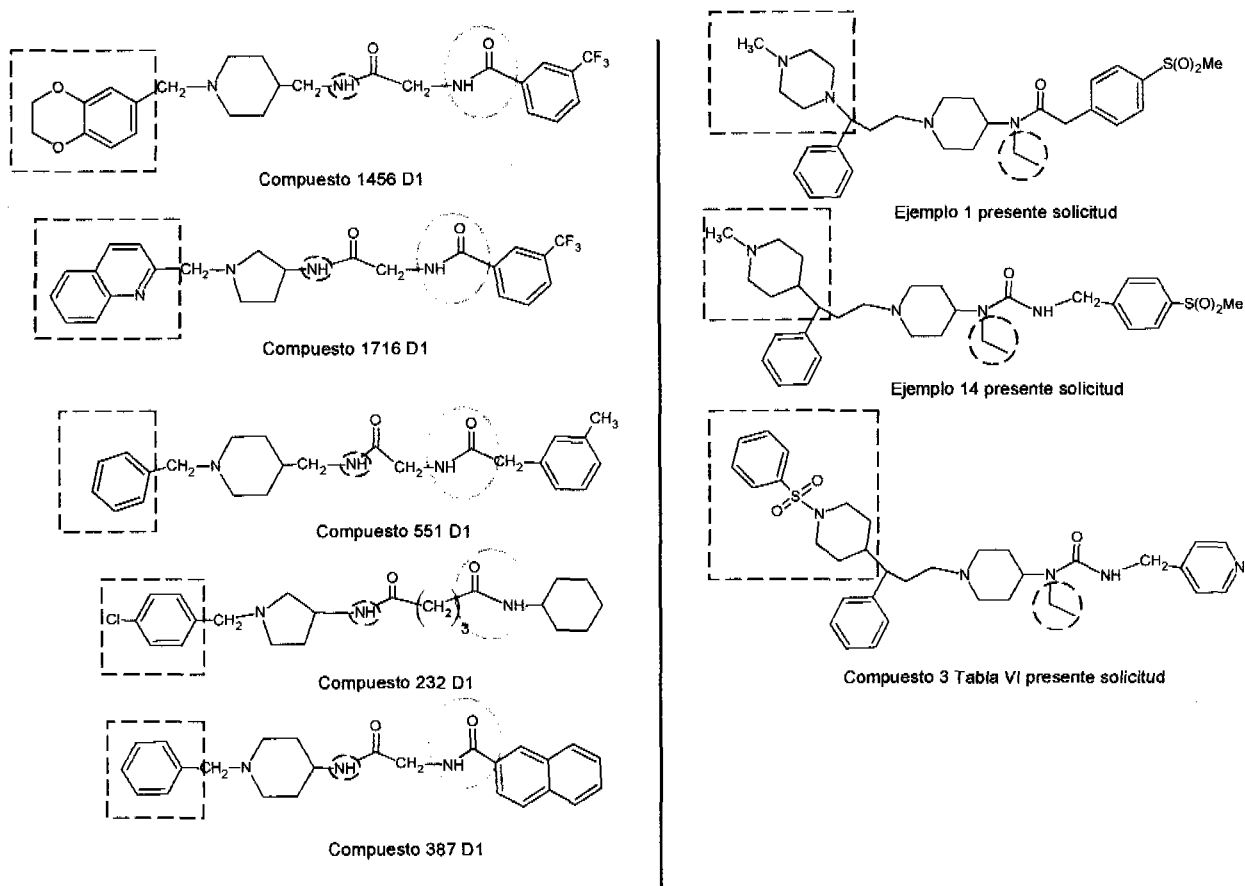
Los compuestos revelados en D1 contienen un anillo heterocíclico central (que puede ser de piperidina o de pirrolidina) que esta unido a un grupo amido, donde dicho grupo amido puede estar distanciado por un carbono del anillo ($n = 0$ ó 1) y que presentan posteriormente un grupo G que generalmente contiene (en la mayoría de los más de 2200 ejemplos específicos revelados) otro grupo amido. Aquí radican dos de las diferencias entre los compuestos de la solicitud y los revelados en D1. **Si bien los compuestos de la solicitud contienen un anillo**

¹ Smith, D.A. Editor, *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Willey-VCH, 2001, pág. 7

central de piperidina este SIEMPRE se encuentra directamente unido al grupo amida siguiente, además, las moléculas consideradas en la presente invención no contienen un segundo grupo amido.

Dicho segundo grupo amido esta presente en la mayor parte de los ejemplos específicos consignados en el documento D1, o en su lugar esta presente al menos un grupo carbonilo. La persona versada en la materia, a partir de estas enseñanzas, supondría que **dicho segundo grupo amido (o carbonilo) es necesario para la actividad de los compuestos, por lo que no buscaría eliminarlo.** De igual forma, en los compuestos incluidos en el documento D1 el nitrógeno amídico adyacente al anillo heterocíclico **no está sustituido** (sólo ocurre en 6 de los 2209 ejemplos), mientras que la gran mayoría de los ejemplos específicos de la solicitud en estudio presentan una sustitución en dicho nitrógeno.

La figura siguiente resalta las principales diferencias que existen entre los compuestos considerados en D1 y los revelados en la presente solicitud:



Adicionalmente a las diferencias ya mencionadas, **los compuestos de la invención incluyen un segundo anillo heterocíclico** distanciado del primero por 3 carbonos. Ninguno de los compuestos considerados en D1 muestra en su estructura un segundo heterociclo similar al que contienen los compuestos de la

presente invención, de tal forma que la persona versada en la materia, a partir del citado documento D1, no podría suponer que introducir este anillo no produciría un cambio en la actividad biológica del compuesto.

De esta forma, el experto en la materia no podría suponer de forma evidente que al eliminar un grupo amido (o carbonilo), introducir un sustituyente sobre el nitrógeno, e introducir otro grupo heterocíclico en las moléculas reveladas en D1, la actividad como moduladores de los receptores de quimoquinas de los compuestos se mantendría. Esto hace que, dadas las diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y los considerados en D1, que como se mencionó anteriormente son aún más claras a la luz de las nuevas reivindicaciones, **sea un hecho sorprendente que se mantenga la actividad biológica de los compuestos.**

En este punto, me permito señalar lo que el Manual Andino para el estudio de Solicitudes de Patente considera con respecto a la evaluación de nivel inventivo:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue aun resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)²". (Resaltado fuera de texto).*

Me permito enfatizar que no existe ninguna indicación o sugerencia en las enseñanzas del documento D1 que pueda motivar a la persona versada en la materia a realizar los cambios estructurales necesarios para llegar a los compuestos revelados en la presente invención, haciendo, de esta forma, que dichos cambios estructurales no sean obvios. **Como consecuencia de esto, es evidente que la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo frente al citado documento D1.**

4.2. **Documento EP 1013276 (D2).** Por su parte, el documento D2 revela Aminoazacicloalcanos que tienen actividad como moduladores del receptor CCR5.

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

El Señor Examinador asegura que "en D2 se representan **compuestos similares** con actividad moduladora específica CCR5 utilizados para el tratamiento HIV y fórmulaciones farmacéuticas que los contienen". Resaltado fuera de texto), y que dado el hecho que "en la presente solicitud no se suministran datos comparativos con el estado del arte anterior o cualquier otra información que pueda demostrar un efecto inesperado ya que los compuestos derivados de (I) continúan teniendo actividad moduladora de quimoquinas" la solicitud carece de nivel inventivo con respecto al citado documento D2.

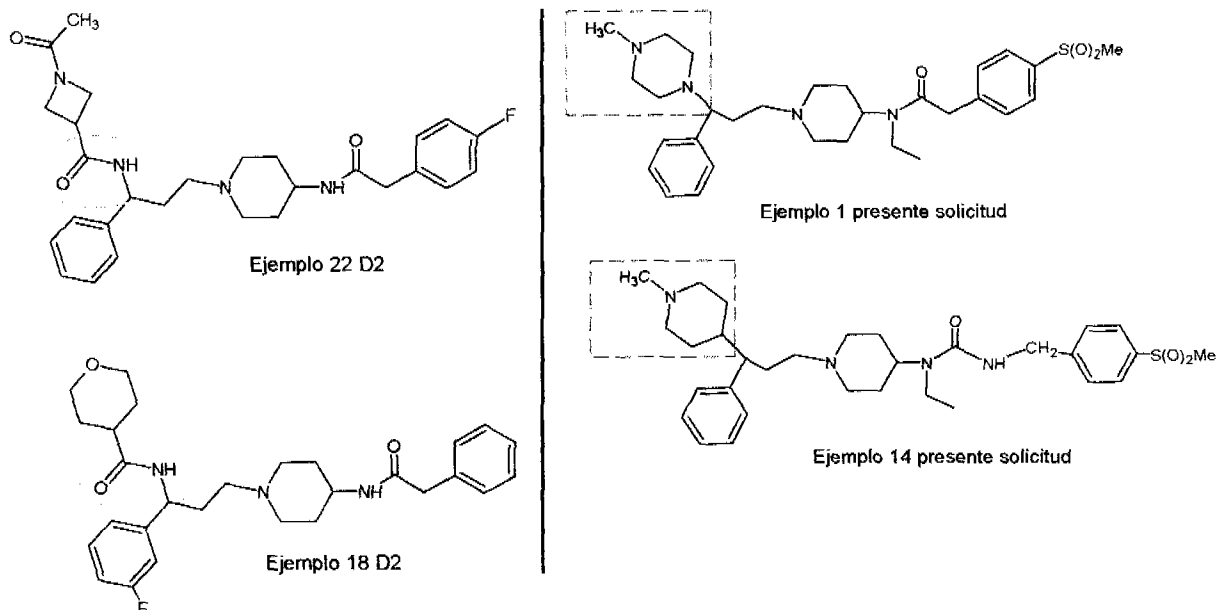
Sobre este particular me permito señalar que el documento D2 revela un muy amplio número de compuestos con **estructuras diferentes** a las consideradas en la presente invención, y que la persona versada en la materia no podría, tomando como base las enseñanzas del documento D2, derivar de forma obvia los compuestos revelados en la solicitud en estudio.

Como se expuso anteriormente, para la persona versada en la materia es claro que al realizar cambios estructurales sobre una molécula se puede afectar desfavorablemente su actividad biológica. El gran número de posibilidades de compuestos considerados en el documento D2 no sugieren de forma alguna que moléculas con estructuras iguales a las consideradas en la presente solicitud pudieran tener actividad como moduladoras del receptor CCR5.

Si bien los significados preferidos de las estructuras correspondientes a las regiones β , γ , y δ de la fórmula general (I) del documento D2, podrían permitir la construcción de estructuras relacionadas a las de los compuestos de la solicitud en estudio, la región α contiene gran número de elementos que no contemplan un heterociclo de 6 miembros saturado con uno o dos nitrógenos, como el contenido en los compuestos de la presente solicitud.

Esto se observa claramente en las páginas 12 y 13 del citado documento D2, donde se presentan las estructuras preferidas para la región α de la molécula. Dichas estructuras preferidas consideran heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros, heterociclos insaturados de 5 o 6 miembros, con grupos carbonilos dentro del anillo, que contienen dos átomos de nitrógenos, o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno o de azufre.

La figura muestra dos de los ejemplos específicos de los compuestos revelados en D2, y los compara con compuestos considerados en la presente solicitud:



Tal como se mencionó anteriormente la región α del compuesto de fórmula (I) revelada en el documento D2, no considera ningún grupo heterocíclico similar a los contemplados en la solicitud en estudio (señalados por rectángulos en la figura). Además, y como se resalta en la figura, los ejemplos específicos relacionados en el documento D2 muestran un grupo amido adicional, que se encuentra unido por el nitrógeno al átomo de carbono en posición γ al heterocíclico (que correspondería al átomo de carbono que soporta el sustituyente R^2 en los compuestos de la presente solicitud).

Si se considera el hecho que todos los ejemplos enseñados en el documento D2 contienen dicho segundo grupo amido, **la persona versada en la materia, a la luz de estas revelaciones, supondría que el grupo amido es necesario para la actividad de los compuestos y por lo tanto no buscaría eliminarlo, paso necesario para llegar a los compuestos considerados en la presente solicitud.**

De esta forma, y al igual que para el documento D1, no existe ninguna indicación en las enseñanzas del documento D2 que lleve a la persona versada en la materia a pensar que si se elimina el segundo grupo amido de las moléculas consideradas en D2 y se introduce sobre el mismo carbono un heterociclo

saturado de 5 miembros, la actividad de los compuestos como moduladores del receptor CCR5 se mantendría.

Adicionalmente, me permito resaltar que, teniendo en consideración las diferencias estructurales existentes entre los compuestos revelados en el documento D2 con respecto a aquellos considerados en la presente solicitud, **el hecho que la introducción de dichos cambios estructurales no afecte la actividad de los compuestos como moduladores del receptor CCR5, se constituye en sí mismo en un hecho sorprendente.**

Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto, **es claro que los compuestos de la invención no pueden ser obtenidos de forma obvia a partir de las enseñanzas del documento D2 y por tanto la presente solicitud posee nivel inventivo frente a dicho documento.**

5. Conclusión

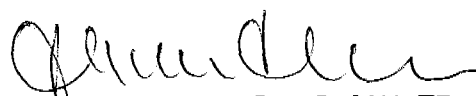
Finalmente, me permito señalar que el análisis realizado anteriormente demostró de manera incontrovertible que los compuestos derivados de piperidina materia de la presente invención, **no podrían derivarse de manera evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados (D1 y D2) ni individualmente, ni en su combinación, evidenciando de esta forma el nivel inventivo** que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más cercano.

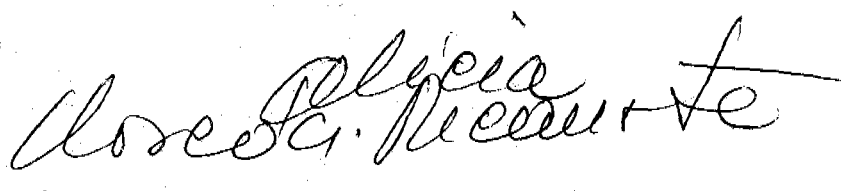
6. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-23,656, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

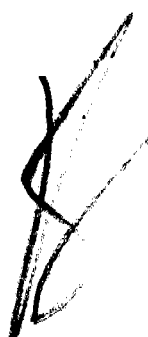
7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

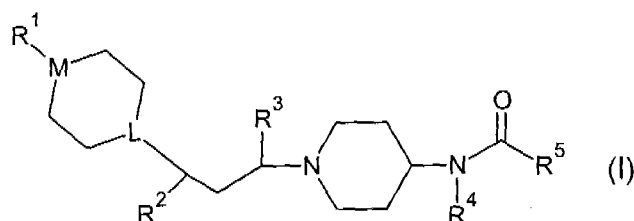

Alicia Lloreda Ricaurte
39690713
T.P. = 53215


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



173
123REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

L es CH o N; M es CH o N; siempre y cuando L y M no sean CH ambas;

R¹ es Hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo {a su vez opcionalmente sustituido por halo}], S(O)₂R⁶, S(O)₂NHR⁷, C(O)R⁷, C(O)₂(alquiloC₁₋₆), o C(O)NHR⁷; y cuando M es CH, R¹ también puede ser NHS(O)₂R⁶, NHS(O)₂NHR⁷, NHC(O)R⁷ o NHC(O)NHR⁷;

R² es fenilo o heteroarilo, cualquiera está opcionalmente sustituido por halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_n(alquiloC₁₋₄), nitro, ciano, o CF₃;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;

R⁵ es fenilo, heteroarilo, fenilo-alquilo(C₁₋₂), o heteroarilo-alquilo(C₁₋₂); en donde los anillos de fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ ó OCF₃;

27A
174

k, m y n son, independientemente 0, 1 o 2;

R^6 es alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo};

R^7 es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ [opcionalmente sustituido por fenilo {que a su vez está opcionalmente sustituido por halo}], cicloalquiloC₃₋₇, fenilo {opcionalmente sustituido por halo};

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquiloC₁₋₄, o junto con un átomo de nitrógeno u oxígeno, puede unirse para formar un anillo de 5- o 6- miembros que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₄, C(O)H o C(O)(alquiloC₁₋₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un solvato de estos;

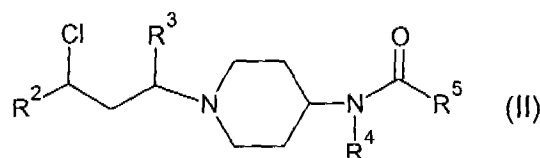
siempre y cuando que, cuando R^1 es hidrógeno o alquilo no sustituido, R^4 es hidrógeno, metilo o etilo, L es CH y M es N, la parte del fenilo o heteroarilo de R^5 está sustituido por uno de: S(O)_kalquiloC₁₋₄, NHC(O)NH₂, C(O)(alquiloC₁₋₄), CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ ó OCF₃; y opcionalmente adicionalmente sustituido por uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, S(O)_kalquiloC₁₋₄, S(O)₂NR⁸R⁹, NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄); NH₂; NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂; NHC(O)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ ó OCF₃.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 donde L es CH.

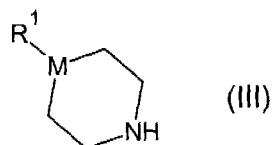
175
175

3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde M es N.
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, ó 3, donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por halo.
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2, 3, o 4, donde R^3 es hidrógeno o metilo.
6. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 3, 4, o 5, donde R^4 es etilo.
7. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 que comprende:

- i. cuando L es N, la reacción de un compuesto de formula (II):

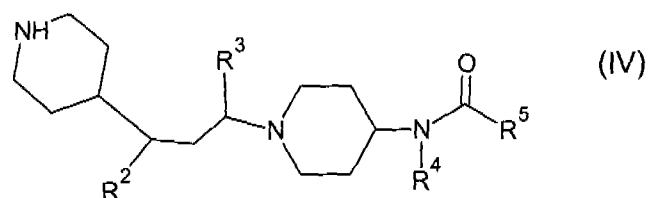


con un compuesto de formula (III);



en presencia de yoduro de sodio y una base adecuada, en un solvente adecuado;

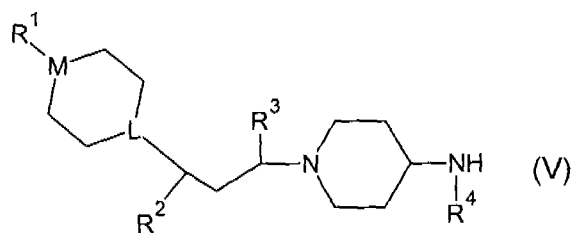
- ii. cuando L es CH, la reacción de un compuesto de formula (IV):

176
176

con:

- a) un ácido de formula R^1CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado.
- b) un cloruro de ácido de formula $R^1C(O)Cl$ o cloruro de sulfonilo de formula $R^1S(O)_2Cl$, en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o
- c) un aldehído de formula R^1CHO en presencia de $NaBH(OAc)_3$ (en donde Ac es $C(O)CH_3$) y ácido acético, en un solvente adecuado.

iii. acoplamiento de un compuesto de formula (V):



con:

- a) un ácido de formula R^5CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento adecuado en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado; o,
- b) un cloruro de ácido de formula $R^5C(O)Cl$ en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado.

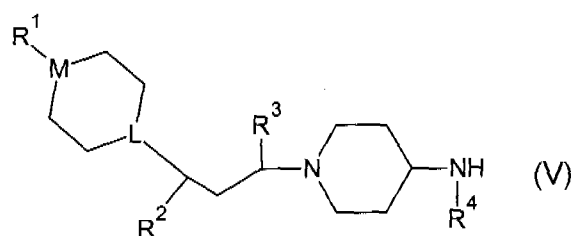
177
177

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para uso como medicamento.

10. Un compuesto según se reivindicó en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un solvato de este, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

11. Un intermediario de formula (V):



en donde L, M, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió en la reivindicación 1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
Alicia Lloreda

ASUNTO	Radicación	04-43370
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	0053720

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/SE02/02055</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>22/05/2003</u>		

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: 49 a 124 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 173 a 177 (como se radicó en 03.04.2008)
- 1.3. Prioridad: SE 0103818-1 de 15/11/2001

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR QUIMOQUINA (ESPECIALMENTE CCR5).
- La presente invención está relacionada con derivados heterocíclicos que tienen actividad farmacéutica, con los procesos para preparación de dichos derivados y con las composiciones que les comprenden. Para lo que se presentó nuevo pliego reivindicatorio así:

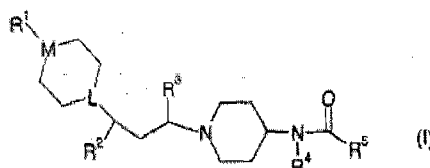
Reivindicaciones 1-6: Compuestos derivados de la fórmula (I).

Reivindicación 7: Proceso de preparación de compuestos derivados de la fórmula (I).

Reivindicación 8: Composiciones que los contienen.

Reivindicaciones 9-10: Compuestos derivados de la fórmula (I).

Reivindicación 11: Un compuesto intermediario de la fórmula (V).



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos moduladores de la actividad de la quimoquina útiles para tratamiento de diferentes enfermedades y desordenes incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoide y aterosclerosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la solución descrita como objeto de la invención.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/16, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 15 de Noviembre de 2001.

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:

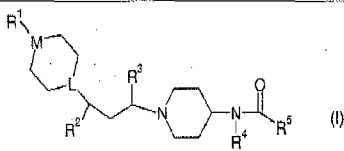
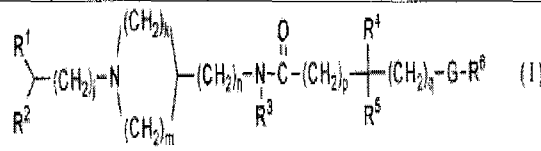
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9925686	CYCLIC AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS DRUGS	1999-05-27
D2	EP1013276	Aminoazacycloalkanes as CCR5 modulators	2000-06-28

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La primera reivindicación del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, presenta compuestos derivados de piperidina de la fórmula (I).
- D1 puede considerarse el documento del estado de la técnica más próximo a la presente solicitud, ya que revela derivados de aminas cíclicas útiles como inhibidores de quimoquinas. En este se anticipa que la estructura química básica de los compuestos derivados de (I), en la solicitud, posee actividad moduladora de quimoquinas.

- La principal diferencia ente D1 y la presente solicitud es el anillo heterocíclico entre R1 y R2 presente en todos los derivados de la solicitud, mientras que para D1 es una de las diversas opciones para R1.

SOLICITUD – Reivindicación 1	D1 (WO9925686)- Reivindicación 1
 (I)	 (I)
R1 es H, alquilo, alcoxi, ciano, nitro, o heteroarilo, etc.	R1 es un fenil, alquil o hetero-arilo con 1 a 3 hetero-átomos entre O, S o N.
R2 es fenil o heteroaril halo-sustituido o no, etc.	R2 es H, alquilo, alcoxi, hidroxí o fenilo
R3 es H o alquilo C1-4	j es 2
R4 es H, metilo, etilo, alilo o ciclo-propilo	n=0, p=0, q= 0 R3 es H o alquilo sustituido, etc.
R5 es fenilo, heteroarilo, etc.	R4 y R5 son iguales o diferentes H, hidroxí, etc. R6 es fenilo, cicloalquilo, etc.

- No se demuestra el efecto inesperado de dicha diferencia ya que los compuestos derivados de (I) continúan teniendo actividad moduladora de quimoquinas.
- Como se observa, el problema técnico de la presente solicitud, ya había sido resuelto por medio de los compuestos revelados en D1; dichos compuestos de estructura similar a los de fórmula (I) en la solicitud, son útiles como moduladores de quimoquinas para el tratamiento de aterosclerosis, artritis reumatoidea y similares, donde los monocitos y linfocitos penetran los tejidos (Resumen).
- Para el experto en la materia sería obvio desarrollar compuestos derivados de la fórmula (I), en vista de los compuestos revelados en D1 y su actividad moduladora de quimoquinas.
- Adicionalmente, D2 en su primera reivindicación presenta aminas cíclicas (sección α, fórmula 1.0.1, página 73) sustituidas por amido-arilo (sección β, página 74) de forma similar a la solicitud; estas presentan actividad moduladora específica CCR5, utilizadas para el tratamiento de HIV, y formulaciones farmacéuticas que los contienen.
- En la presente solicitud no se suministran datos comparativos con el estado del arte anterior o cualquier otra información que pueda demostrar un efecto inesperado ya que los compuestos derivados de (I) continúan teniendo actividad moduladora de quimoquinas. Por lo anteriormente expuesto, no puede reconocerse nivel inventivo.
- En las reivindicaciones dependientes no se presenta material adicional, por lo que se encuentran igualmente afectadas.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9925686	1 y dependientes (2 a 11)	Nivel inventivo
D2	EP1013276	1 y dependientes (2 a 11)	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante radicó nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que el nuevo análisis de patentabilidad se presentó en 4.1 basado en los mismos documentos.
- La respuesta a los argumentos del solicitante se encuentra en la tabla a continuación. Un análisis detallado de las anterioridades daría respuesta a la argumentación:

ARGUMENTACIÓN SOLICITUD	RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS
Efecto sorprendente basado en que las diferencias estructurales con D1 no implican pérdida de la actividad como moduladores de quimoquinas. Diferencias :	No se presenta ningún efecto sorprendente puesto que el efecto modulador de quimoquinas ya había sido anticipado para este tipo de estructuras, y adicionalmente no se evidencia una mejora sustancial del efecto modulador de quimoquinas con respecto al estado de la técnica.
- Piperidina unida directamente al grupo amida.	- En D1 la piperidina puede o no estar unida directamente al grupo amido (jn puede ser igual a 0!)
- No contiene segundo grupo amido.	- El segundo grupo amido es opcional... dependiendo de las opciones de G (básicamente carbonilo, sulfonilo o tienilo en algunos casos conjugados con aminas, etc.).
- El Nitrógeno amídico está sustituido (R4).	- El nitrógeno amidico está sustituido (R3).
- Se incluye un segundo anillo heterocíclico distanciado del primero por 3 carbonos.	- R1 puede ser un anillo heterocíclico (heteroarilo) y puede estar a 3 carbonos de distancia en el caso de que j sea igual a 2. / R2 puede ser H.
Con respecto a D2 se argumenta que el experto en la materia no podría derivar de dichas enseñanzas los compuestos de la solicitud.	No se presenta ningún efecto sorprendente puesto que el efecto modulador de quimoquinas ya había sido anticipado para este tipo de estructuras (ejemplo 24, folio 156), y adicionalmente no se evidencia una mejora sustancial del efecto modulador de quimoquinas con respecto al estado de la técnica.
- No se sugiere que moléculas similares tengan actividad similar	
- Contiene heterociclo saturado de 6 miembros con 2 nitrógenos.	- La fórmula parcial 1.0.1 representa un grupo heterocíclico mono-cíclico donde uno de los dos miembros es N y la presencia del segundo se representa por [N] ...
- No considera un segundo grupo amido.	- R5 es un miembro seleccionado del grupo consistente de un enlace directo, O, CO, NR4 y SOp...

162
103

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

Nº Radicación	04-43370	Fecha de presentación	11.05.2004
Nº Solicitud Internacional	PCT/SE02/02055	Fecha Solicitud Internacional	12.11.2002
Nº Prioridad	SE0103818-1	Fecha de Prioridad	15.11.2001

Palabras clave

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA

C07D401/06

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES

WO 03/042205

Patente Original

BASES DE DATOS CONSULTADAS

Espacenet
USPTO

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS

Oficina	Fecha	Reiv. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS

Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
WO9925686	Y	1-13
EP1013276	Y	1-13

LITERATURA NO PATENTES

Observaciones		

Fecha del examen 2007-12-20