

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	11-161608- -5	FECHA:	2013-06-05 13:25:51
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	5
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 11-161608- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 10007
 Folios: 5

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/EP2010/003024				
Fecha de Presentación Internacional	18/05/2010				

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:	Folios 6 a 183	11/Noviembre/2011
Reivindicaciones:	Folios 184 a 189	11/Noviembre/2011
Dibujos:	Folios 6 a 183	11/Noviembre/2011
Prioridad:	DE 10 2009 022 894.2	27/Mayo/2009

2. Análisis de la Prioridad

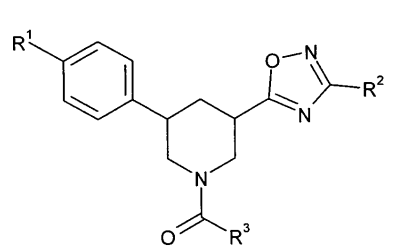
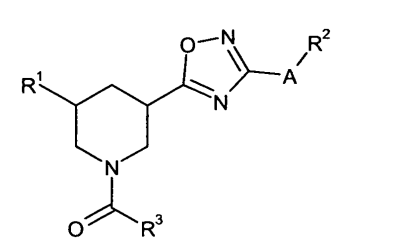
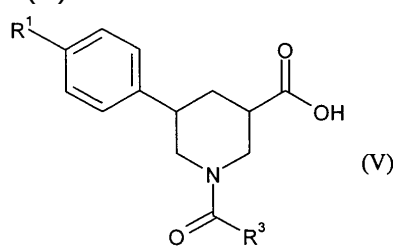
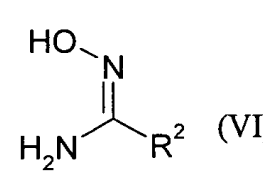
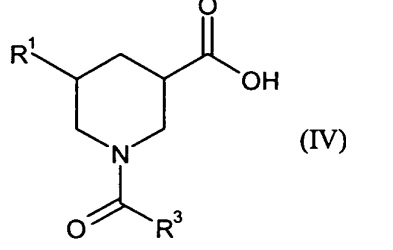
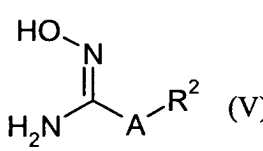
Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Fusión de solicitudes en trámite (Art 37 D 486)

Teniendo en cuenta que ante la Superintendencia se presentan las solicitudes 11-161608 y 11-161612 que comparten materia, debido a que, como se demuestra en la tabla, no sólo coinciden con las características técnicas esenciales si no en lo relacionado a que son compuestos derivados de piperidina, así como lo dice el título de

las mismas, se sugiere al solicitante fusionar las solicitudes que se encuentran en trámite, debido a que las dos guardan el mismo concepto común inventivo.

Se recuerda además al señor solicitante que la solicitud fusionada se beneficiará de la fecha de presentación y de la fecha de prioridad que corresponda a la materia contenida en las solicitudes iniciales.

11-161608	11-161612
Rv. 1 Compuesto de fórmula (I):  Siendo: R1= trifluorometilo R2= metoxiciclopropilo R3= un grupo de fórmula: 	Rv. 1 Compuesto de fórmula (I):  Siendo: R1= fenilo sustituido por un trifluorometilo R2= cicloalquilo sustituido por un alcoxi C1-4 R3= heterocíclico de 4 a 7 miembros
Rv. 5 procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I); [C] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):  Con un compuesto de fórmula (VI): 	Rv. procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I); [B] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):  Con un compuesto de fórmula (V): 
Rv. 10 medicamento que comprende un compuesto con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un excipiente inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable.	Rv. 10 medicamento que comprende un compuesto con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable no tóxico inerte.

4. Objeto de la invención

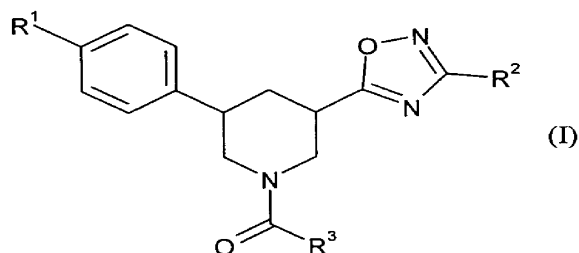
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud 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 realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14.

Título de la solicitud: “Piperidinas Sustituídas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener piperidinas sustituidas, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares y tumorales.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen. Este compuesto se caracteriza por ser un derivado de piperazina.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 211/30 A61K31/445

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (d))

El objeto de las reivindicaciones 6, 12 -14 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

6. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 7 a 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

7. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 5 no es clara porque la expresión: “preferentemente” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente (Pág. 186 línea 8).

Las reivindicaciones 10 y 11 no son concisas, ya que reclaman de manera general un excipiente inerte no tóxico y un ingrediente activo adicional, respectivamente. Dentro del capítulo descriptivo no se sustentan composiciones que demuestren la actividad farmacológica cardiovascular y/o tumoral pretendida, al incluir en éstas el compuesto de fórmula I, más un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico y un ingrediente activo. Sólo se presenta un listado de excipientes susceptibles de selección para posibles composiciones (Pág. 47, Líneas 14 a 24) y un listado de ingredientes activos susceptibles de selección para adecuadas combinaciones (Pág. 41 a 44).

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, es decir, mayo 27 de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2007/101270	"Modulators of 11-β hydroxyl steroid dehydrogenase type I, pharmaceutical compositions thereof, and methods of using the same"	07/Septiembre/2007
D2	US 2007/0043014	"3,5-Aryl, heteroaryl o cycloalkyl substituted-1,2,4-oxadiazoles as S1P receptor agonists"	22/Febrero/2007

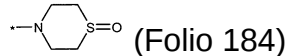
El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos moduladores inhibidores de 11-β (compuesto de fórmula (III)) para el tratamiento de desordenes cardiovasculares (Pág. 83, reivindicación 59); los cuales presentan valores de IC50 menores a 1μM, en cuanto a su actividad como inhibidores de 11-β HDS1(Pág. 60, líneas 20-21).

El documento D2⁽²⁾ divulga compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, los cuales son oxadiazoles sustituidos con heteroarilos, que son usados en el tratamiento de enfermedades inmunes, tratamiento del cáncer, enfermedades respiratorias entre otras (Págs. 24-25, reivindicaciones 15- 17).

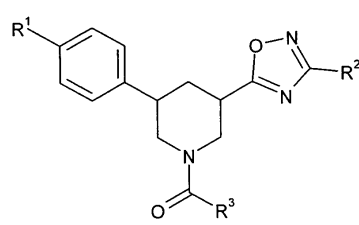
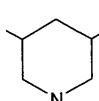
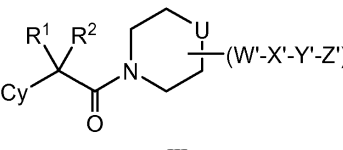
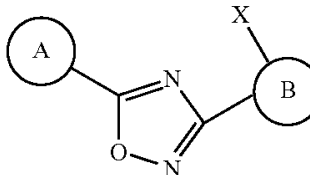
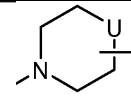
9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I), que contiene las siguientes características: R1 es trifluorometilo, R2 es 2-hidroxiet-1-ilo, R3 es un grupo de fórmula



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

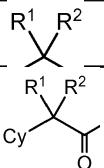
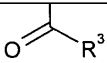
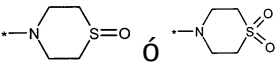
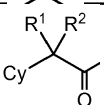
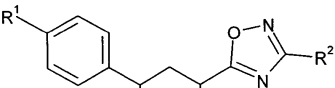
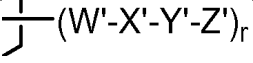
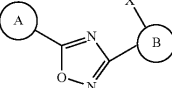
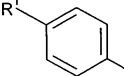
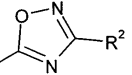
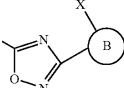
Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I):  Dónde: 	Compuesto de fórmula (III):  (Págs. 72 y 73)	Compuesto de fórmula (I):  (Pág. 21, columna 1, línea 3)
	Dónde:  U= CH2 (Pág. 73, línea 6)	A= Het1 es piperidina Opcionalmente sustituido por alcoxi C1-6 halo sustituido (Pág. 21, columna 1, líneas 6, 10, 21 y 30)

1. [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070907&CC=WO&NR=2007101270A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070907&CC=WO&NR=2007101270A1&KC=A1

2. [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070222&CC=US&NR=2007043014A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070222&CC=US&NR=2007043014A1&KC=A1

No existe		No se menciona
 Dónde: R3= es un grupo de fórmula: 	 Dónde: R1= hidrógeno R2= hidrógeno Cy= heterocicloalquilo (Pág. 73, líneas 4-7)	A= siendo Het1 es piperidina y esta opcionalmente sustituido por alcoxi C1-6 halo sustituido (Pág. 21, columna 1, líneas 6, 10, 21 y 30)
	 Dónde: W'= ausente Y'= ausente (Pág. 73, línea 6) r= 0, 1, 2, 3 y 4 (Pág. 75, línea 4)	 (Pág. 21, columna 1, línea 3)
 Dónde: R1= trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o etilo	Y'= arilo, opcionalmente sustituido por haloalquil C1-6 (Pág. 73, líneas 27-30)	A= siendo Het1 es piperidina y esta opcionalmente sustituido por alcoxi C1-6 halo sustituido (Pág. 21, columna 1, líneas 6, 10, 21 y 30)
 Dónde: R2= 2-hidroxiet-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 2-etoxi-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxiciclopro-1-ilo	Z'= heteroarilo, opcionalmente sustituido por cicloalquilo (Pág. 73, líneas 31-32)	 Dónde: B= cicloalquilo C1-3 X= metilo (Pág. 21, columna 2 línea 1)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque el documento D1 divulga compuestos moduladores inhibidores de 11-β para el tratamiento de desordenes cardiovasculares (Pág. 83, reivindicación 59); los cuales presentan valores de IC50 menores a 1μM, en su actividad como inhibidores de 11-β HDS1(Pág. 60, líneas 20-21). El documento D2 divulga compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, los cuales son oxadiazoles sustituidos, que son usados en el tratamiento de enfermedades inmunes, tratamiento del cáncer, enfermedades respiratorias entre otras (Págs. 24-25, reivindicaciones, 15- 17).

La diferencia entre la invención definida en el compuesto de fórmula (I), y el compuesto de definido en el documento D1, consiste en que el compuesto reivindicado de formula I contiene un grupo ozadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3, entre tanto el compuesto de fórmula (III) del documento D1 carece del mismo.

El efecto que logra el incluir un grupo oxidiazol sustituido, es que permite modular la

inhibición de los receptores PAR-1, sin reducir las propiedades de coagulación de la sangre, con una actividad biológica de IC50 menor a 1 µM (Fl. 7, líneas 20-23 y Fl. 161 Tabla A).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer compuestos alternativos derivados de piperidinas que mejoren la modulación de la inhibición de los receptores PAR-1”.

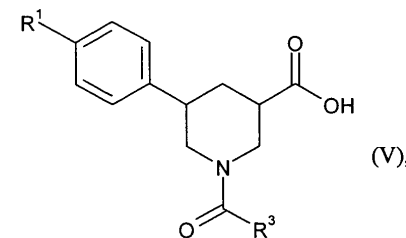
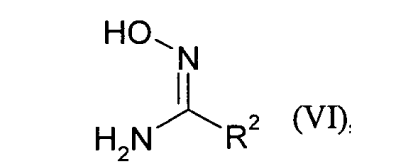
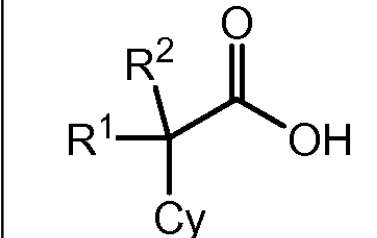
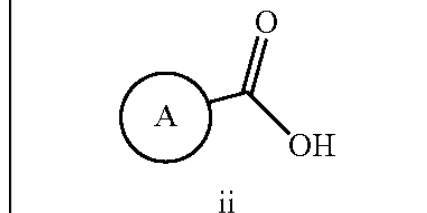
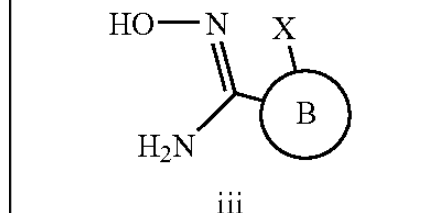
Sin embargo, aunque el compuesto de fórmula (III) definido en el documento D1 no presenta de manera específica un grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3, los compuestos definidos en éste último documento presentan una actividad inhibitoria IC50 menores a 1 µM (Pág. 60, líneas 20-21). Esta actividad es comparable con la definida por la presente invención: IC50 menor a 1 µM (Fl. 161 Tabla A). El documento D2 divulga compuestos de oxadiazoles sustituidos con heteroarilos en la misma posición (Pág. 21, columna 1, línea 3). Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente entre lo definido en el documento D1 y la presente solicitud de patente.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3 divulgado en D2, en el compuesto definido en el documento D1 para llegar así a los compuestos de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-4 no mencionan características técnicas esenciales de los compuestos derivados de piperidinas sustituidas de la fórmula general (I), tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 5 consiste en un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), procedimiento que comprende:

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

Características esenciales	D1	D2
[C] Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):  (V). Con un compuesto de fórmula (VI):  (VI).	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-1):  Con una amina: HNR³R⁴ (Pág. 35, líneas 25-30)	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii):  ii Con un compuesto de fórmula (iii):  iii (Pág. 8, columna 2, reacción 1)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5, porque divulgan procesos para la obtención de compuestos en D1 moduladores e inhibidores de 11-β de fórmula (III) (Pág. 60, líneas 20-21). El documento D2 divulga compuestos oxadiazoles sustituidos con heteroarilos de fórmula (I) (Págs. 24-25, reivindicaciones, 15- 17).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 literal [C] y el proceso de obtención de compuestos de formula (III) definidos en el documento D1 consiste en que el compuesto reivindicado de formula I contiene un grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3, entre tanto el compuesto de fórmula (III) del documento D1 carece del mismo Pág. 21, columna 1, línea 3).

El efecto que logra el incluir dentro procedimiento de preparación de un compuesto de formula (I) un grupo oxidiazol sustituido, es que permite modular la inhibición de los receptores PAR-1, sin reducir las propiedades de coagulación de la sangre, con una actividad biológica de IC50 menor a 1 μM (Fl. 7, líneas 20-23 y Fl. 161 Tabla A).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer un procedimiento de preparación alternativo para obtener compuestos derivados de piperidinas de formula (I), que permitan modular la actividad inhibitoria de los receptores PAR-1?”

Sin embargo, la actividad inhibidora IC50 de los compuestos preparados mediante el procedimiento definido en el documento D1 es menor a 1 μM (Pág. 60, líneas 20-21). Los resultados enseñados en la presente solicitud registran valores de IC50 menores a 1 μM (Fl. 161 Tabla A). Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente entre lo definido en el documento D1 y la presente solicitud de patente.

En consecuencia, una persona versada en la materia, incluiría el grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3 divulgado en el procedimiento del documento D2, en el procedimiento de preparación del compuesto definido en el documento D1, para llegar así al proceso de preparación presentado en la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

10. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2007/101270	1 – 5 y 10	Nivel Inventivo
D2	US 2007/0043014	1 – 5 y 10	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 2013-06-11

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon