SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**RAD:** 11-161612- -5 **FECHA**: 2013-06-05 13:25:11
**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: 11-161612- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 10002
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/EP2010/003059 | | | | |
| Fecha de Presentación Internacional | 19/05/2010 | | | | |

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 268 | 24/Noviembre/2011 |
| | Folios 322 a 468 | 24/Noviembre/2011 |
| Reivindicaciones: | Folios 269 a 277 | 24/Noviembre/2011 |
| Dibujos: | Folios 6 a 268 | 24/Noviembre/2011 |
| Prioridad: | DE 10 2009 022 896.9 | 27/Mayo/2009 |

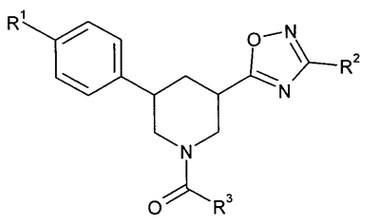
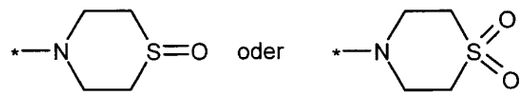
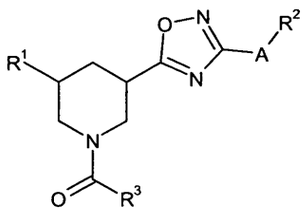
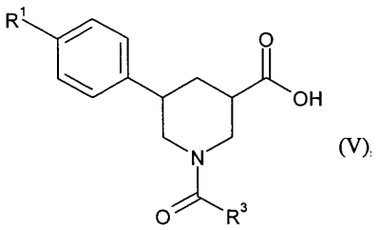
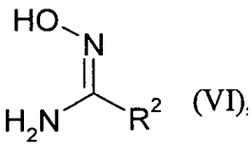
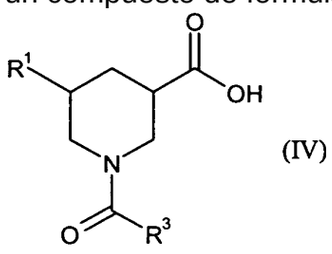
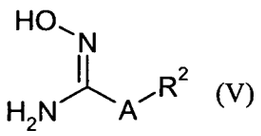
### 2. Análisis de la Prioridad

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):<br>  <br>Siendo:<br><br>R1= trifluorometilo<br>R2= metoxiciclopropilo<br><br>R3= un grupo de fórmula:<br>  | Rv. 1 Compuesto de fórmula (I):<br>  <br>Siendo:<br><br>R1= fenilo sustituido por un trifluorometilo<br>R2= cicloalquilo sustituido por un alcoxi C1-4<br><br>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):<br>  <br>Con un compuesto de fórmula (VI):<br>  | Rv. procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I); [B] hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):<br>  <br>Con un compuesto de fórmula (V):<br>  |
| 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. |

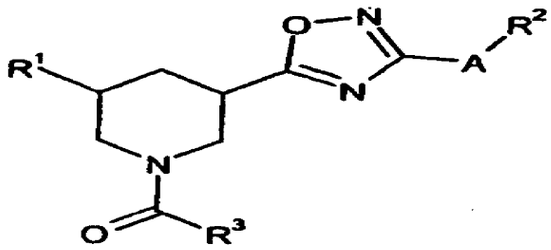
## 4. Objeto de la invención

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 Sustituidas"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener piperidinas sustituidas, a partir del compuestos de formula I, para ser utilizados como antagonistas del PAR-1 en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y trastornos tromboembólicos, así como trastornos tumorales, en seres humanos y animales.

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




El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/04 C07D413/14

## 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 1 no es concisa ya que describe a R1, R2, R3 y A, en términos de géneros funcionales. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los tipos de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, de acuerdo a lo presentado en la tabla No 1.

Tabla 1. Radicales definidos en el capítulo descriptivo.

| Radical | SOPORTE DE EJEMPLOS PRESENTADOS |
|---|---|
| R1 | Trifluoroetil fenil, difluoroetil fenil, trifluorometil fenil, fluorofenil trifluormetil, etil fenil, trifluorometoxifenil, etil fluorofenil, diflurometoxi fenil, fluorometoxi fluorofenil |
| R2 | Etil, metoxietoxi, etoxi, oxetanilil, ciclopropil, metil, isopropil, piperidinil, dietil, ciclobutil, metoxoetil, trifluoroetoxi |
| R3 | Morfolin, nitrofenilo, tiomorfolinil, hidroxiazetidinil, hidroxipiperidinil, dioxidotiomorfolinil, metil, oxidotiomorfolinil, terc-butoxicarbonil |
| A | $NH_2$, oxígeno, Nitrógeno, hidroxipirrolidinil, etil hidroxietilamino, hidroxietil metil amino, hidroxi etil amino, dietilamino, azetidinil |

La reivindicación 10 no es concisa, ya que reclama de manera general un coadyuvante no tóxico, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los tipos de coadyuvantes probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, de acuerdo a lo presentado en la tabla No 2.

Tabla 2. Coadyuvantes definidos en el capítulo descriptivo.

| Coadyuvante | Ejemplo |
|---|---|
| | Lactosa Mono-hidrato, almidón de maíz, PVP, estearato de magnesio, etanol, goma xantana y poli-etilenglicol. |

La reivindicación 11 no es concisa, ya que reclama una combinación entre cualquiera de los posibles compuestos de las reivindicaciones 1 a 4 y un ingrediente activo adicional. Los ejemplos de las composiciones definidas en el capítulo descriptivo sólo sustentan la participación del compuesto (3-3-(ciclopropil(metil)amino)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilpiperidin-1-il)(morfolin-4-il)metanona (Fl. 144, líneas 17 a 19). Ninguno de los ejemplos sustenta la combinación del anterior compuesto, con un ingrediente activo adicional (Fls. 267 a 268).

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 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" | 07/09/2007 |
| D2 | US 2007/0043014 | "3,5-Aryl, heteroaryl o cycloalkyl substituted-1,2,4-oxadiazoles as S1P receptor agonists" | 22/02/2007 |

El documento D1[(1)] divulga compuestos moduladores inhibidores de 11-β (compuesto de fórmula (III)) para el tratamiento de desórdenes 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).

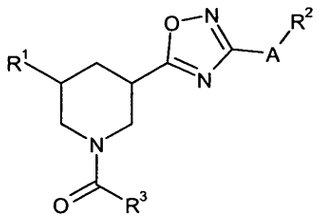
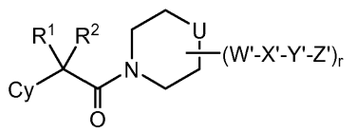
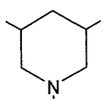
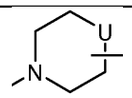
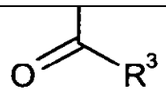
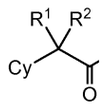
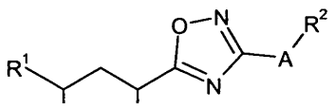
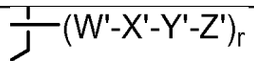
El documento D2[(2)] divulga compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, los cuales son oxadiazoles sustituidos con heteroarilos, que son usados en el tratamiento de enfermedades inmunes, tratamiento del cáncer, enfermedades respiratorias entre otras (Págs. 24-25, reivindicaciones,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

**9. Examen de Patentabilidad** (Art 14 D486)

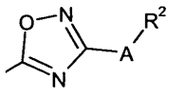
**Novedad** (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I), que contiene las siguientes características: A es oxígeno o NR4, R4 es hidrógeno, alquilo C1-3, R1 es fenilo, R2 es alquilo C1-6, R3 es alquilo C1-6 (Folio 265).

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

| **Características esenciales** | **D1** |
|---|---|
| Compuesto de fórmula (I):<br>  <br>Dónde: | Compuesto de fórmula (III):<br>  <br>III<br>(Págs. 72 y 73) |
|  |  <br>Dónde:<br>U= CH2<br>(Pág. 73, línea 6) |
|  <br>R3= alquilo C1-6, opcionalmente sustituido por heterocíclico |  <br>Dónde:<br>R1= hidrógeno<br>R2= hidrógeno<br>Cy= heterocicloalquilo |
|  |  <br>Dónde:<br>W´= ausente<br>Y´= ausente |

1.http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007101270&recNum=1&docAn=US2007063050&queryString=FP:(WO2007101270)&maxRec=1
2.http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007043014A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070222&DB=EPODOC&locale=en_EP

| | |
|---|---|
| | r= 0, 1, 2, 3 y 4 |
| R1= fenilo,sustiruido por trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorom etoxi, trifluorometoxi | Y´= arilo, opcionalmente sustituido por haloalquil C1-6 |
|  <br>Dónde:<br>A= oxigeno<br>R4= hidrógeno, alquilo C1-3 | Z´= heteroarilo, opcionalmente sustituido por alcoxi |

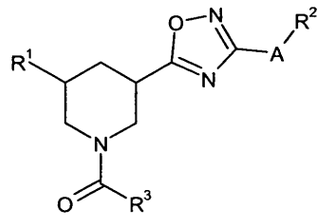
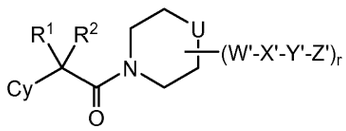
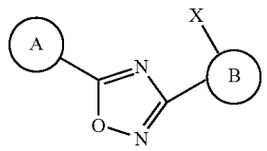
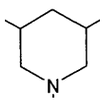
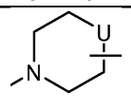
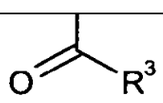
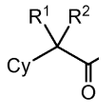
De acuerdo con la tabla anterior, los compuestos de la reivindicación 1, han sido divulgados previamente en el documento D1, en consecuencia la reivindicación 1 carece de novedad, según lo enseñado en el documento D1.

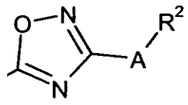
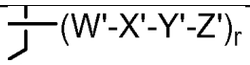
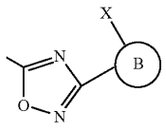
Las reivindicaciones dependientes 2 – 4 no mencionan ningún compuesto diferente a los descritos en la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Nivel inventivo** (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I), que contiene las siguientes características: A es oxígeno o NR4, R4 es hidrógeno, alquilo C1-3, R1 es fenilo, R2 es alquilo C1-6, R3 es alquilo C1-6 (Folio 265)

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

| **Características esenciales** | **D1** | **D2** |
|---|---|---|
| Compuesto de fórmula (I):<br>  <br>Dónde: | Compuesto de fórmula (III):<br>  <br>III<br>(Págs. 72 y 73) | Compuesto de fórmula (I):<br>  <br>(Pág. 21, columna 1, línea 3) |
|  |  <br>Dónde:<br>U= CH2<br>(Pág. 73, línea 6) | A= Het1 es piperidina, opcionalmente sustituido por alcoxi C1-6 halo sustituido<br>(Pág. 21, columna 1, líneas 6, 10, 21 y 30) |
|  <br>R3= alquilo C1-6, opcionalmente sustituido por heterocíclico |  <br>Dónde:<br>R1= hidrógeno<br>R2= hidrógeno<br>Cy= heterocicloalquilo<br>(Pág. 73, líneas 4-8) | No se menciona |

| | | |
|---|---|---|
|  <br>Dónde:<br>A= oxigeno<br>R4= hidrógeno, alquilo C1-3 |  <br>Dónde:<br>W´= ausente<br>Y´= ausente<br>r= 0, 1, 2, 3 y 4<br>Z´= heteroarilo, opcionalmente sustituido por alcoxi<br>(Pág. 73, líneas 17, 18, 28, 29, 33 y 34) |  <br>Dónde:<br>B= cicloalquilo (Pág. 21, columna 1, líneas 16-17)<br>X= metilo (Pág. 21, columna 2, línea 1) |
| R1= fenilo,sustiruido por trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorom etoxi, trifluorometoxi | Y´= arilo, opcionalmente sustituido por haloalquil C1-6<br>(Pág. 73, líneas 28 y 29) | No se menciona |

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 que modulan la inhibición de 11-β para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares (Pág. 83, reivindicación 59); los cuales presentan valores de IC50 menores a 1µM, asociados a 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, unidos a la piperidina en la posición 3 y 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 del documento D1, consiste en que el compuesto reivindicado de formula I presenta un grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3 y 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 actividad biológica de IC50 menor a 1 µM (Fl. 7, líneas 19-21 y Fl. 247 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 permitan mejorar la modulación de la actividad inhibitoria de los receptores PAR-1”.

Sin embargo, aunque el compuesto de fórmula (III) del documento D1 no presenta de manera específica un grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3, el documento D2 divulga compuestos de oxadiazoles sustituidos con heteroarilos en la misma posición (Pág. 21, columna 1, línea 3).

Es importante mencionar que en el capítulo descriptivo de la presente solicitud se enseñan resultados asociados a la acción inhibitoria de los compuestos de piperidinas sustituidos de fórmula general (I), arrojando valores de IC50 menores a 1 µM (Fl. 247). Al ser comparados estos resultados con los valores revelados para los compuestos del documento D1 (Pág. 60, líneas 20-21), se evidencia que la actividad inhibitoria entre ellos es similar, ya que los compuestos del documento D1 como los reivindicados presentan datos de IC50 menores a 1 µM.

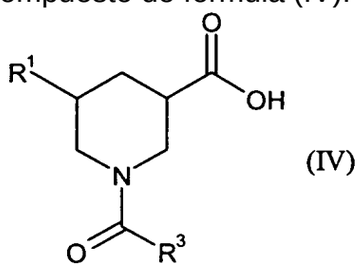
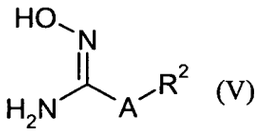
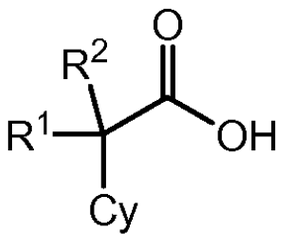
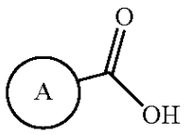
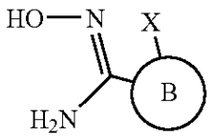
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3 divulgado en el

documento D2, en el compuesto del 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** |
|---|---|---|
| [B] Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):  (IV) Con un compuesto de fórmula (V):  (V) | Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-1):  Con una amina: $HNR^3R^4$ (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) y 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) presentado en el documento D1, consiste en que el compuesto de fórmula (III) del documento D1 no presenta de manera específica un grupo oxadiazol sustituido unido a la piperidina en la posición 3, mientras que el documento D2 divulga compuestos de oxadiazoles sustituidos con heteroarilos en la misma posición (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, con una actividad biológica de IC50 menor a 1 µM (Fl. 247).

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. 247). 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, incluirá 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 | Novedad y nivel Inventivo |
| D2 | US 2007/0043014 | 1 – 5 | 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