

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109982-00006-0000

Fecha: 2008-04-15 16:27:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTA RIQUE Folios 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-109.982

Solicitud de patente titulada: "DETERMINADOS COMPUESTOS DE 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-(PIPERIDIN-4-IL)PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa DE SERINA PROTEASA"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

N. Ref.: P2004/000121

RESPUESTA AL OFICIO No 755 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 14
DE FECHA 18 DE ENERO DE 2008.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, 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 de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al presentado mediante mi memorial del 29 de Noviembre de 2004.

Las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio corresponden a la eliminación de las antiguas reivindicaciones 13 a 17. Valga anotar que las modificaciones efectuadas cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la

X

solicitud inicial. Por el contrario, los cambios realizados son una franca limitación del alcance pretendido inicialmente.

2. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 13 a 17 no son patentables por que reclaman usos o métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 13 a 17 fueron retiradas del Capitulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador establece que la patente WO01/96323 (D1), afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. El Examinador argumenta que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención es un sustituyente ciclopropilo, que aparentemente no confiere ningún efecto sorprendente, por cuanto los compuestos de D1 también son inhibidores de serina-proteasa, útiles como anticoagulantes.

El Examinador también considera que los compuestos de la invención se encuentran comprendidos en D1, puesto que dicho documento divulga compuestos que presentan diferentes tipos de anillos entre 5-10 átomos (Cy), sin que su actividad se vea afectada por las diferencias en los ciclos. De esta forma, reemplazar Cy por ciclopropilo, esperando obtener compuestos activos sobre el factor Xa, resulta obvio para cualquier persona versada en la materia. Además, el Examinador destaca que el Solicitante ha indicado expresamente que la presente invención se deriva directamente de compuestos de tipo 4-metoxifenil, 3-fluoro-4-metoxi-fenil, ciclopropyl-glicina y 1-metilpiperidin-4-il-piperazinil revelados en D1.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D1 también revela un proceso para preparar un compuesto de formula (I) haciendo reaccionar una glicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazina sustituida por un grupo cíclico, con un derivado aromático de ácido carboxílico. Igualmente, dicho documento enseña múltiples métodos para obtener diferentes derivados de la piperidin piperazina, entre los cuales se encuentra el Ejemplo 71, en donde se enseña que dichos compuestos pueden obtenerse mediante la reacción de un derivado aromático de un ácido carboxílico, como el ácido indol-6-carboxílico, y un compuesto de glicinil piperidin piperazina sustituido por un grupo cíclico, como el 1-[D-ciclopentilguanil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina. Por lo tanto, el Examinador argumenta que el método reclamado en la Reivindicación 10 se deriva de los mecanismos de reacción enseñados en D1.

99
S

b- i) En respuesta a lo anterior debo subrayar que si bien es cierto, que D1 divulga compuestos similares a los reclamados en la presente invención, en dicho documento no se divulgan compuestos que presenten específicamente un sustituyente ciclopropil en C-glicina, por el contrario, los compuestos de D1 se encuentran sustituidos por ciclopentil o fenil en dicha posición. De hecho, D1 al definir Cy, establece claramente que dicho grupo constituye un anillo (saturado o insaturado) preferiblemente de 5 a 10 miembros, dejando por fuera ciclos de menor número de átomos como los empleados en los compuestos de la presente invención. Así las cosas, queda claro que no existe sugerencia alguna en D1 que hubiese llevado a una persona medianamente versada en la materia a emplear justamente un ciclopropilo para obtener los compuestos objeto de la presente invención y mucho menos a esperar que dichos compuestos derivados de ciclopropil-glicina, serían activos como inhibidores del Factor Xa.

ii) Es más, los compuestos de la presente invención exhiben una afinidad por el Factor Xa humano, medida en términos de Kass (constante de asociación aparente) de $a\ 14 \times 10^6$ a 35×10^6 L/mol, mientras que el valor Kass de los compuestos de D1 no supera valores de 0.1×10^6 L/mol. Es decir, los compuestos de la presente invención presentan una afinidad al Factor Xa humano, de 2 órdenes de magnitud por encima de la afinidad de los compuestos del arte previo más cercano (D1), lo que indudablemente corresponde a una actividad mejorada.

iii) Con el objetivo de evidenciar aún más las diferencias entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en D1, y de hacer más comprensible el aporte de la presente invención al estado de la técnica, me permito subrayar que la presente invención se refiere específicamente a dos nuevos compuestos y a sus sales farmacéuticamente aceptables, correspondientes a derivados de D-ciclo-propilglicina. Tal como se describe en la página 2, líneas 13 a 18, de la Descripción, se ha encontrado que los compuestos desarrollados son inhibidores del Factor Xa humano y presentan propiedades deseables y ventajosas.

Al inicio de la fase investigación, los inventores se enfrentaron al problema de desarrollar inhibidores del Factor Xa humano, que fueran seguros y eficaces para ser administrados por vía oral como agentes antitrombóticos.

Es importante tener en cuenta que un compuesto que es inhibidor del Factor Xa, puede no ser selectivo en su actividad inhibitoria de enzimas, puede presentar baja disponibilidad sistémica al ser administrada por vía oral, o puede presentar una disponibilidad oral variable, dependiendo de si es o no administrado junto con alimentos. Esta variabilidad puede conllevar efectos adversos,

tales como bajos niveles de agente anti-trombótico, si su disponibilidad es deficiente, o sangrado, cuando su disponibilidad es excesiva.

Uno de los ensayos, del programa de evaluación diseñado para el desarrollo de los agentes terapéuticos de la presente invención, es el de farmacodinamia oral en ratas, al que se refiere la página 19, líneas 22 a 25, de la Descripción. Generalmente, los compuestos que no pasan una etapa de prueba, no siguen adelante en el proceso, mientras que un candidato que pasa todas las evaluaciones, constituye un candidato para el desarrollo clínico. Los compuestos reclamados en la presente solicitud pasaron satisfactoriamente todas las pruebas e incluso el mencionado estudio de farmacodinamia oral en ratas.

En el programa de evaluación fueron ensayados los siguientes compuestos: Compuesto A, que corresponde al compuesto divulgado en el Ejemplo 70 de WO01/96323 (D1); Compuesto B, que corresponde al compuesto del Ejemplo 1b de la presente invención; y Compuesto C, que corresponde aquel divulgado en el Ejemplo 2a de la presente invención. Todos estos compuestos, fueron sometidos a la prueba de farmacodinamia oral (PD oral). En el estudio, solo pasaban la prueba aquellos compuestos que eran capaces de incrementar en 50% el tiempo de protrombina en plasma humano (1,5 x PT), o el tiempo parcial activado de tromboplastina (1,5 x APTT) a una concentración plasmática no mayor a 3µM en un ensayo de anti-coagulación estándar *in vitro*.

Adicionalmente, los compuestos debían pasar un test *in vivo* en ratas, a las que se administra una dosis de 20 mg/kg de cada compuesto, y en el que la concentración en plasma de dichos compuestos, tras 4 horas de la administración, no podía ser menor a aquella encontrada para los tiempos (1,5 x PT) y (1,5 x APTT) en plasma humano.

Al evaluar los Compuestos A, B y C, en el ensayo *in vitro*, todos cumplieron con los criterios de anticoagulación. Sin embargo, al efectuar las pruebas *in vivo*, el Compuesto A, representativo de los compuestos divulgados en D1, no cumplió los criterios en ninguno de los dos modelos animales empleados (ratas HSD y F344). Por el contrario, los compuestos B y C, reclamados en la presente invención, pasaron satisfactoriamente las dos pruebas. Es decir, los compuestos de la presente invención sí presentan un efecto técnico inesperado frente a aquellos del arte previo más cercano.

De una manera más detallada, las mediciones mencionadas anteriormente fueron efectuadas empleando los siguientes pasos:

- Determinación de la inhibición del factor Xa humano usando el sustrato cromogénico S-2222;
- Ensayos *in vitro* para la determinación de la concentración en plasma del compuesto evaluado, necesaria para incrementar en 50% el tiempo de protrombina en plasma humano (1,5 x PT) o el tiempo parcial activado de tromboplastina (1,5 x APTT);
- Ensayos *in vivo*, en ratas, a las que se administró 20mg/kg de los compuestos de interés. Se tomaron muestras de sangre (tratada con citrato), a la 1, 2, 4, 7 horas y se determinó la concentración del compuesto anti factor Xa a cada tiempo, empleando Factor Xa humano y el sustrato cromogénico S-2222. Pasaron la prueba los compuestos que presentaron una concentración en plasma, tras 4 horas de la administración, mayor o igual a aquella encontrada para los tiempos (1,5 x PT) y (1,5 x APTT) en plasma humano.

Vale la pena aclarar que el Solicitante empleó en su estudio el compuesto del ejemplo 70 de D1, porque que el mismo fue identificado durante el examen de fondo europeo, como el compuesto "estructuralmente más cercano" a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, tal como se ha mencionado anteriormente, no existe ninguna sugerencia D1 que hubiera motivado a una persona versada en la materia a emplear justamente dicho compuesto como punto de partida para modificarlo y llegar a los compuestos de la presente invención. Por el contrario, en D1 se indican como compuestos preferidos los derivados de D-fenilglicina.

De esta forma, la presente solicitud provee compuestos novedosos que presentan propiedades inesperadas y ventajosas.

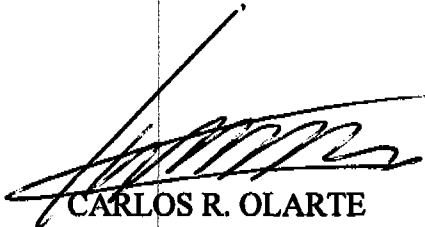
8. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa (EP1492767), Estados Unidos (US7166606), entre otros.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, 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 concluir la aceptación de

dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC 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 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

9. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en relación con los requisitos de patentabilidad han sido resueltas, y por consiguiente, ruego se tengan por cumplidos tales requisitos, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte de la SIC, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

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

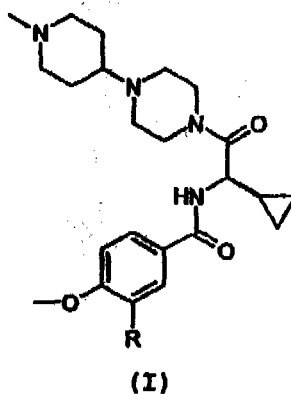
¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

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”.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

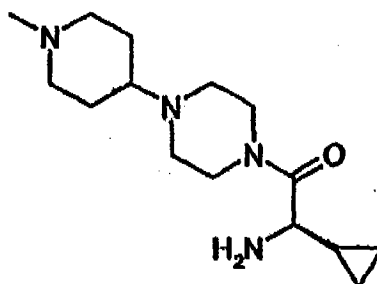
- 10 2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, el cual se selecciona de: 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y las sales de adición de ácido de clorhidrato, fumarato y maleato del mismo.

- 15 4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, el cual se selecciona entre las sales de adición de ácido de diclorhidrato, difumarato y dimaleato en forma cristalina.

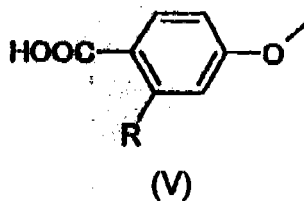
8

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4, el cual es difumarato de 1-(4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina.
- 5 6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R representa un átomo de flúor.
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, el cual se selecciona entre: 1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil-D-ciclopropilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y las sales de adición de ácido de clorhidrato del mismo.
- 10 8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7, el cual comprende:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



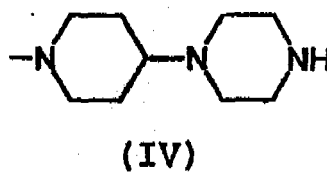
(II)

- 20 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III)

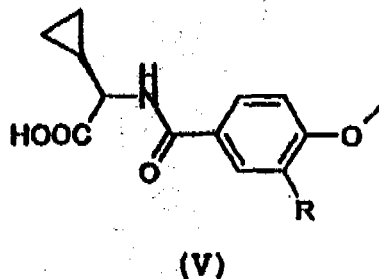


o un derivado reactivo del mismo; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5 o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (V)

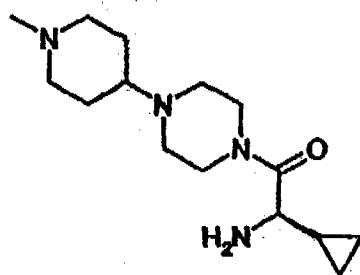


o un derivado reactivo del mismo;

seguido, si se desea una sal farmacéuticamente aceptable, de la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

10

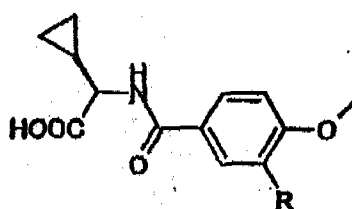
10. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (V)



(V)

12. Un compuesto como se reivindica en alguna de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109982-00006-0000

Fecha: 2008-04-15 16:27:21 Dep: 2021 NUCREACIONE
Tra: 11 PATENTE Y L... Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA AL QUE... Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,013
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062794387	1483385	14/04/2008	10,890,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MONEDAS Y LETRAS COMERCIALES	
		TOTAL :	\$ 10,890,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/76970 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/00

(21) International Application Number: PCT/GB00/02296

(22) International Filing Date: 13 June 2000 (13.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

9913823.2	14 June 1999 (14.06.1999)	GB
60/142,064	2 July 1999 (02.07.1999)	US
9918741.1	9 August 1999 (09.08.1999)	GB
9929552.9	14 December 1999 (14.12.1999)	GB
9929553.7	14 December 1999 (14.12.1999)	GB

(71) Applicants (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED [GB/GB]; Beechfield House, Lyme Green Business Park, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIEBESCHUETZ, John, Walter [GB/GB]; Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Cheshire SK10 5EJ (GB). LYONS, Amanda, Jane [GB/GB]; 3 Thistleton Close, Macclesfield, Cheshire SK11 8BE (GB). MURRAY, Christopher, William [GB/GB]; 1 Wheatfield Close, Tytherington, Macclesfield, Cheshire SK10 2TT (GB). RIMMER, Andrew, David [GB/GB]; 9 Stamford Drive, White-le-Woods, Chorley, Lancashire PR6 7HP (GB). YOUNG, Stephen, Clinton [GB/GB]; 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD (GB). CAMP, Nicholas, Paul [GB/GB]; Flat 2, Sliver Court, Fosseway, Nailsea, Avon BS48 2BX (GB). JONES, Stuart, Donald [GB/GB]; 17 Oakwood Drive, Prestbury, Cheshire SK10

4HG (GB). MORGAN, Phillip, John [GB/GB]; 11 Woodland Avenue, Congleton, Cheshire CW12 1LN (GB). RICHARDS, Simon, James [GB/GB]; 39 Vicarage Road, Blackrod, Bolton BL6 5DA (GB). WYLIE, William Alexander [GB/GB]; Flat 4, 39 Station Road, Reddish, Stockport SK5 6LT (GB). LIVELY, Sarah, Elizabeth [GB/GB]; Hillcrest, Reads Lane, Congleton, Cheshire CW12 3PJ (GB). HARRISON, Martin, James [GB/GB]; 29 Grenfell Road, Didsbury, Manchester M20 6TG (GB). WASZKOWYCZ, Bohdan [GB/GB]; 46 Grange Park Avenue, Wilmslow, Cheshire SK9 4AL (GB). MASTERS, John, Joseph [US/US]; 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038 (US). WILEY, Michael, John [US/US]; 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268 (US).

(74) Agent: HAY, Martin, A.; Martin A. Hay & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

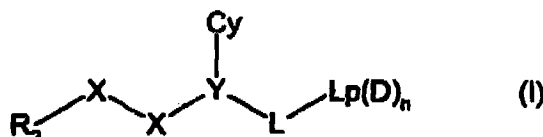
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS

(57) Abstract: Use of compounds of formula (I) where R₂, each X, L, Y, Cy, Lp, D and n are as defined in the specification, as serine protease inhibitors.

88
109

$(CH_2)_mSO_2$ or $(CH_2)_mSO_2NR_{1d}$ (where each m is independently 0 or 1 and R_{1d} is as defined for R_{1a}).

Examples of particular values for R_{1d} are: hydrogen;
for alkyl optionally substituted by hydroxy, alkylamino,
5 alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: (1-6C)alkyl, such as methyl
or ethyl, or aryl(1-6C)alkyl, such as benzyl or phenylethyl;
for aminoalkyl optionally substituted by hydroxy,
alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: (2-
6C)carboxamido, such as carboxamidomethyl;
10 for hydroxyalkyl optionally substituted by hydroxy,
alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: (1-
6C)carboxyalkyl, such as carboxymethyl, carboxyethyl or
carboxypropyl;
for alkoxyalkyl optionally substituted by hydroxy,
15 alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: (1-
5C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, such as methoxycarbonylmethyl,
methoxycarbonylethyl, methoxycarbonylpropyl,
ethoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylethyl and
ethoxycarbonylpropyl.

20 R_{1d} is preferably a hydrogen atom.

The linker may be optionally branched, for example, to
incorporate a polar functionality.

Examples of particular values for L are CO, CONH,
CH₂NHCO and CONHCH₂.

25 It will be appreciated by those skilled in the art that
a diverse range of organic groups are lipophilic, and that
it is therefore impractical to define with precision each
and every structure that may be incorporated into a serine
protease inhibitor compound of formula (I). Accordingly, it
30 is being assumed that the addressee of this specification
will not require an exhaustive computer listing of
structures of lipophilic groups, but will instead make use

409
150

wherein R_3 is as hereinbefore defined;

m represents 0 or 1;

R_4 represents hydrogen, $(CH_2)_wCOOH$ or $(CH_2)_wCONH_2$;

5 w represents an integer from 0 to 4; and

X represents CH or N.

Where two or more X atoms are present in a ring,
preferably at least one is CH.

10 ~~the~~ Lp groups depicted above, preferably L
represent CO when the Lp group is linked to L through O , or
 $CONH$ when the Lp group is linked to L through C .

Examples of particular values for R_3 are:-

for alkylaminocarbonyl: N-methyl-N-ethylaminocarbonyl,
methylaminocarbonyl or dimethylaminocarbonyl;

15 for N-alkylaminoalkanoyl: N-methylacetyl;

for N-alkanoylaminoalkanoyl: 2-N-acetylaminoacetyl or 2-N-
acetylaminopropanoyl;

for C-hydroxyaminoalkanoyl: 2-amino-3-hydroxypropanoyl or 2-
amino-3-hydroxybutanoyl;

20 hydrogen;

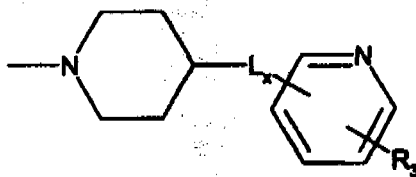
hydroxyl;

for alkoxy optionally substituted by hydroxy, alkylamino,
alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: alkoxy such as methoxy or
ethoxy;

25 for alkyl optionally substituted by hydroxy, alkylamino,
alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl: (1-6C)alkyl, such as
methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-butyl, t-butyl,
pentyl, 2-pentyl or 3-pentyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl,
such as isopropylaminomethyl, dimethylamino-methyl,

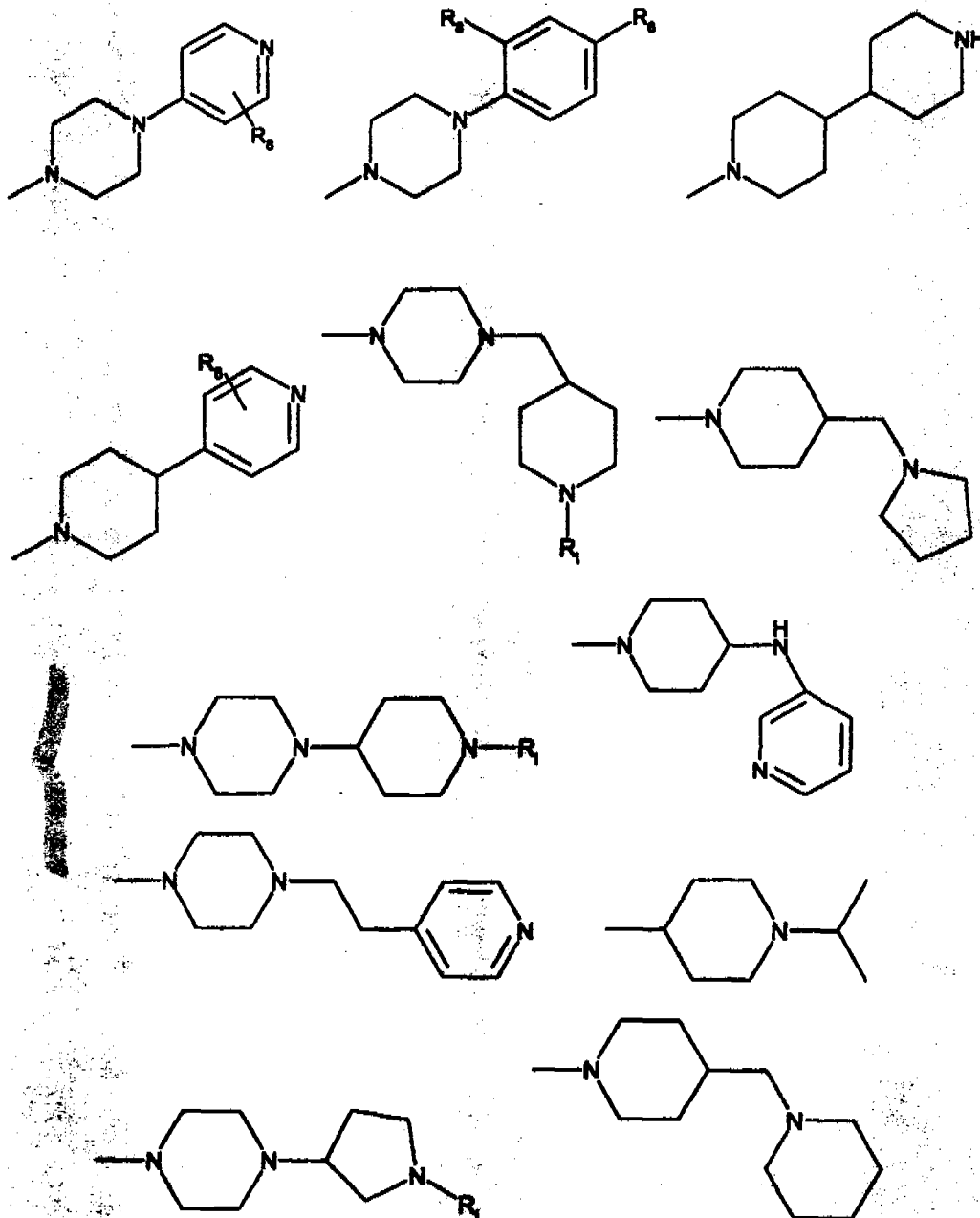
30 diethylaminomethyl or dimethylaminoethyl, or (1-6C)alkanoyl,
such as acetyl, propionyl or isobutyryl;

35



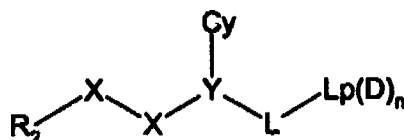
in which L_x represents O or NH.

Examples of specific lipophilic groups of interest in Factor Xa inhibitors include



CLAIMS

1. A method of treatment of the human or non-human animal body to combat a condition responsive to a serine protease inhibitor, said method comprising administering to said body an effective amount of a serine protease inhibitor compound of formula (I)



(I)

where R_2 represents a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO_2 - or R_1 , or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_1 , and optionally substituted in the position alpha to the X-X group by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxy, carbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy or alkylthio with the proviso that R_2 cannot be aminoisoquinolyl;

~~CR_{1a}~~ independently is a C, N, O or S atom or a CR_{1a}, C(R_{1a})₂ or NR_{1a} group, at least one X being C, CO, CR_{1a} or C(R_{1a})₂;

30 ~~alkoxyalkyl~~ independently represents hydrogen or hydroxyl, alkoxy, alkyl, aminoalkyl, hydroxyalkyl alkoxyalkyl,

alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxymethoxycarbonyl or alkylamino optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl;

L is an organic linker group containing 1 to 5 backbone atoms selected from C, N, O and S, or a branched alkyl or cyclic group;

X (the α -atom) is a nitrogen atom or a CR_{1b} group;

Y is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic, homo or heterocyclic group, optionally substituted by groups R_{3a} or phenyl optionally substituted by R_{3a};

each R_{3a} independently is R_{1c}, amino, halo, cyano, nitro, thiol, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkyl imidazolyl, thiazolyl, alkyl thiazolyl, alkyl oxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl;

Lp is a lipophilic organic group;

D is a hydrogen bond donor group; and n is 0, 1 or 2; and

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} and R_{1f} are as defined for R_{1a}, or a physiologically tolerable salt thereof.

2. A method as claimed in Claim 1, where

R₂ represents a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by halo, nitro, haloalkoxy, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO₂- or R₁, or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo,

12
115

D3.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/76971 A2

(51) International Patent Classification: C07D 211/00

(21) International Application Number: PCT/GB00/02302

(22) International Filing Date: 13 June 2000 (13.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

9913823.2	14 June 1999 (14.06.1999)	GB
60/142,064	2 July 1999 (02.07.1999)	US
9918741.1	9 August 1999 (09.08.1999)	GB
9929553.7	14 December 1999 (14.12.1999)	GB

(71) Applicants (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). PROTHERICS MOLECULAR DESIGN LIMITED [GB/GB]; Beechfield House, Lyme Green Business Park, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIEBESCHUETZ, John, Walter [GB/GB]; Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Cheshire SK10 5EJ (GB). LYONS, Amanda, Jane [GB/GB]; 3 Thistleton Close, Macclesfield, Cheshire SK11 8BE (GB). MURRAY, Christopher, William [GB/GB]; 1 Wheatfield Close, Tytherington, Macclesfield, Cheshire SK10 2TT (GB). RIMMER, Andrew, David [GB/GB]; 9 Stamford Drive, Whittle-le-Woods, Chorley, Lancashire PR6 7HP (GB). YOUNG, Stephen, Clinton [GB/GB]; 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD (GB). CAMP, Nicholas, Paul [GB/GB]; Flat 2, Sliver Court, Fosseyway,

Nailsea, Avon BS48 2BX (GB). JONES, Stuart, Donald [GB/GB]; 17 Oakwood Drive, Prestbury, Cheshire SK10 4HG (GB). MORGAN, Phillip, John [GB/GB]; 11 Woodland Avenue, Congleton, Cheshire CW12 1LN (GB). RICHARDS, Simon, James [GB/GB]; 39 Vicarage Road, Blackrod, Bolton BL6 5DA (GB). WYLIE, William, Alexander [GB/GB]; Flat 4, 39 Station Road, Reddish, Stockport SK5 6LT (GB). MASTERS, John, Joseph [US/US]; 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038 (US). WILEY, Michael, Robert [US/US]; 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268 (US).

(74) Agent: HAY, Martin, A.; Martin A. Hay & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

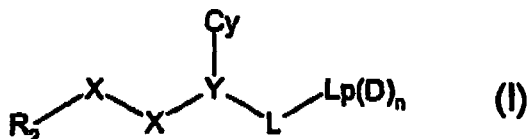
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) where R₂, each X, L, Y, Cy, Lp, D and n are as defined in the specification, are serine protease inhibitors useful as antithrombotic agents.

WO 00/76971 A2

115

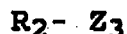
Thus viewed from another aspect the invention provides a process for the preparation of a compound according to the invention which process comprises coupling a lipophilic group to a compound of formula (IX)

5



10

(wherein Y, Cy, L, Lp D, and n are as defined above and Z_2 is HX or a reactive functional group), or a protected derivative thereof, with a compound of formula (X)



15

(wherein R_2 is as defined above and Z_3 is XH or an appropriate reactive group), or a protected derivative thereof, followed if necessary by the removal of any protecting groups.

20

Thus, for a compound of formula I in which X-X represents CONH, a compound of formula (IX) in which Z_2 is H₂N may be reacted with a compounds of formula (X) in which Z_3 is COOH or a reactive derivative thereof, such as a acyl halide or an anhydride, for example as described in the Examples herein.

25

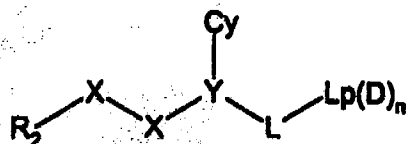
Where the lipophilic group Lp comprises more than one group, it may generally be formed by coupling these groups together at an appropriate stage in the preparation of the compound of formula I using conventional methods or as described in the Examples.

For a compound of formula I in which Lp comprises an azacycloalkyl or diazacycloalkyl group of formula

116

CLAIMS

1. A serine protease inhibitor compound of formula (I)



(I)

where R_2 represents a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by halo, nitro, thiol, haloalkoxy, hydrazido, alkylhydrazido, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO_2 - or R_1 , or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido, alkylthio, alkenyl, alkynyl or R_{1j} , and optionally substituted in the position alpha to the X-X group (i.e. 6 position for a six membered aromatic ring etc) by amino, hydroxy, halo, alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, amido, aminoalkyl, alkoxy or alkylthio with the proviso that R_2 cannot be aminoisoquinolyl;

each X independently is a C, N, O or S atom or a CO, CR_{1a} , $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$ or NR_{1a} group, at least one X being C, CO, CR_{1a} or $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$;

each R_{1a} independently represents hydrogen or hydroxyl, alkoxy, alkyl, aminoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxymethoxycarbonyl or alkylamino optionally substituted by hydroxy, alkylamino, alkoxy, oxo, aryl or cycloalkyl;

116.
1A
R₁ is as defined for R_{1a}, provided that R₁ is not unsubstituted aminoalkyl;

L is an organic linker group containing 1 to 5 backbone atoms selected from C, N, O and S, or a branched alkyl or
5 cyclic group;

Y is a nitrogen atom or a CR_{1b} group;

Cy is a saturated or unsaturated, mono or poly cyclic, homo or heterocyclic group optionally substituted by groups R_{3a} or phenyl optionally substituted by R_{3a};

10 each R_{3a} independently is R_{1c}, amino, halo, cyano, nitro, thiol, alkylthio, alkylsulphonyl, alkylsulphenyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, hydrazido, alkyl imidazolyl, thiazolyl, alkyl thiazolyl, alkyl oxazolyl, oxazolyl, alkylsulphonamido, alkylaminosulphonyl,

15 aminosulphonyl, haloalkoxy and haloalkyl;

Lp is a lipophilic organic group;

D is a hydrogen bond donor group; and n is 0, 1 or 2;

and

R_{1b}, R_{1c} and R_{1j} are as defined for R_{1a},
20 or a physiologically tolerable salt thereof.

2. A compound as claimed in Claim 1, where

R₂ represents a 5 or 6 membered aromatic carbon ring optionally interrupted by a nitrogen, oxygen or sulphur ring
25 atom, optionally being substituted in the 3 and/or 4 position by halo, nitro, haloalkoxy, amino, cyano, haloalkyl, alkylthio, alkenyl, alkynyl, acylamino, tri or difluoromethoxy, carboxy, acyloxy, MeSO₂- or R₁, or the substituents at the 3 and 4 positions taken together form a
30 fused ring which is a 5 or 6 membered carbocyclic or heterocyclic ring optionally substituted by halo, haloalkoxy, haloalkyl, cyano, nitro, amino, hydrazido,

117
118

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
162 **CARLOS R. OLARTE**

ASUNTO

Radicación 04-109982
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 7039
Folios 15

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US03/007794

Fecha de Presentación Internal.

24-03-2003

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: 22 a 40

(como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones:

Folios 41 a 44

(como se radicó inicialmente)

Folios 62 a 64

(modificación)

Folios 103 a 106

(modificación)

1.3. Prioridad:

Folios: 1 y 9

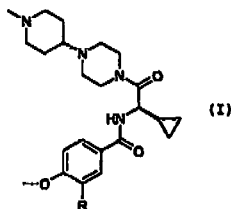
Fecha: 01-04-2002; país y número: US60/368,523.

1.4 Respuesta del solicitante Folios: 97 a 102

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "DETERMINADOS COMPUESTOS DE 1-(D-CICLOPROPILGLICINIL)-4-(PIPERIDIN-4-IL)PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa DE SERINA PROTEASA". (folios 1 y 22)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1-7 y 12: Un compuesto de la fórmula (I)

Reivindicaciones 8: Una composición farmacéutica.

Reivindicación 9: Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I).

Reivindicaciones 10 y 11: Intermediarios de la fórmula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para la inhibición de la serina proteasa, factor Xa, como agentes anticoagulantes en el tratamiento de la enfermedad trombótica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene un derivado de la fórmula (I).

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K 31/495; C07D 211/58.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 9 divulga un compuesto de fórmula (III) pero enseña un compuesto al que denomina (V) en el folio 105, lo cual le resta claridad a la solicitud.

La reivindicación 11 caracteriza un compuesto por su uso para terapia; el uso que se le dé a un compuesto no es considerado una manera apropiada para caracterizar un producto.

Por lo anterior las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

120
119

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 1-04-2002

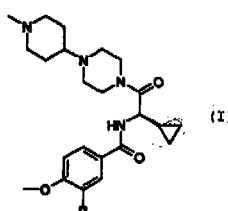
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0076970	COMPOUNDS	21-12-2000
D2	WO0076971	COMPOUNDS	21-12-2000

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

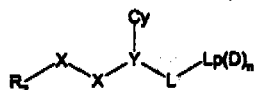
5.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 establece un compuesto de fórmula (I):



En donde R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

El documento D1 enseña derivados de la fórmula:



Si se realizan las sustituciones:

R2 = un anillo aromático de 6 miembros sustituido en las posiciones 3 y 4 por carboxi y halógeno como el flúor (folio: 111)

X= Cada X puede ser independientemente CO o NH (folio: 111)

Y= es un grupo CH (folio: 112)

Cy= es un anillo homocíclico saturado (folio: 112).

L = CO (folio: 108)

Lp = (folio: 110)

R1 = CH3

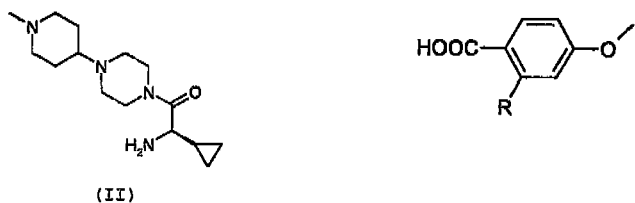
n= 0 (folio: 112)

Podemos obtener el compuesto de la reivindicación 1 a partir de los compuestos divulgados por D2. Igualmente, D3 enseña derivados de la misma fórmula general

divulgada por D2 y a partir de los sustituyentes que presenta D3 también se puede obtener los compuestos de la presente solicitud (folios: 113-116).

El elemento característico de los compuestos reivindicados ya era conocido tanto en D1 como en D2; por lo cual los compuestos de las reivindicaciones 1 a 7 y 12 y la composición de la reivindicación 8 no pueden considerarse nuevos.

La reivindicación 9 establece un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), mediante el acoplamiento de un grupo lipofílico de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (II).



El documento D2 enseña un proceso de síntesis que consiste en la reacción de un compuesto con estructura: $Z_2-Y(Cy)-L-Lp(D)_n$ con un compuesto de estructura: R_2-Z_3 y aclara que Z_2 puede ser H_2N y Z_3 es $COOH$. Por lo tanto el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la reivindicación 9 ya habían sido divulgados por el documento D2 (folio: 114) y no puede considerarse nuevo.

Las reivindicaciones 10 y 11 establecen los compuestos de las fórmulas (II) y (V), estos compuestos se encuentran comprendidos en los ejemplos de síntesis presentados en el documento D2 (folio: 114), los cuales son utilizados como intermediarios para obtener los compuestos que divulga dicha anterioridad. Por lo tanto los compuestos de las reivindicaciones 10 y 11 no poseen novedad.

6 Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0076970	1-8 y 12	Novedad
D2	WO0076971	1-12	Novedad

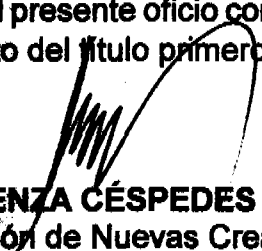
7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

En respuesta al concepto técnico No. 2569, el solicitante entrega un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado inicialmente. Luego del estudio de este documento, esta oficina establece que esta modificación no implica ampliación alguna de la protección que correspondía a la divulgación contenida en la solicitud inicial y por lo tanto es aceptado para el examen de fondo.

122
121

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
30 MAYO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 989	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
------------------------------------	--