

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

2009 216
76
Teléfono: (57-1) 347 3841
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-110295- -00004-0000

Fecha: 2009-09-16 16:52:18 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Tra. 11 PATENTE I y II Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 14

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05110295
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE
PIPERIDINIL Y PIPERAZINIL-
ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU
APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Clase : A61K 031/044, A61K 031/435, A61K 031/436,
A61K 031/495, A61K 031/506, A61P 025/000, C07D 401/004, C07D
295/012, C07D 401/004, C07D 401/014, C07D 471/004, C07D
491/004
Fecha solicitud : 28 DE OCTUBRE DE 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número **6972** notificado por fijación en lista de 19 de junio de 2009.

2. Mediante oficio número **6972** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

"...se encuentra que existe falta de claridad, concisión y sustento en la materia solicitada al examinar los radicales y

217
22

variables en la formula dada y los compuestos ejemplificados..."

El examinador sugiere eliminar la frase "para su utilización como medicamento" de la reivindicación 9.

"En la reivindicación 10, se solicita una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I). Sin embargo el término al menos no es conciso porque significa uno o mas compuestos (de forma ilimitada) en la composición".

El examinador recomienda eliminar las reivindicaciones 11 a 12 por tratarse de usos.

2.2 NOVEDAD

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

"...los compuestos de fórmula V que se encuentran bajo el alcance de los compuestos de D1 no cumplen el requisito de novedad".

3. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende nueve (9) reivindicaciones.

3.1 En atención a las observaciones del Examinador, las reivindicaciones 9, 11 y 12 fueron eliminadas.

3.2 En la reivindicación 10 se reemplazó la expresión "al menos un compuesto" por "un compuesto", subsanando de esta forma la falta de concisión.

3.3 El alcance de la reivindicación 1 y 8 fue sustancialmente limitado mediante la eliminación de múltiples significados de los radicales A y R₁ en las fórmulas I y 5,

218
128

así como de los hidratos o solvatos del compuesto de fórmula I.

3.4 Dando alcance a la materia revelada en los Ejemplos de preparación 6, 11 y 15, así como a los compuestos revelados en la Tabla 1 de la solicitud, me permito presentar adjunto datos biológicos adicionales para los compuestos no. 47, 126, 166, 39, 130, 136, 157, 158, 154, 155, 85 y 159 demostrando que los compuestos reivindicados en la cláusula 1 modificada tienen la actividad farmacológica reclamada.

Así las cosas, las objeción que por falta de claridad, concisión y sustento deberían tenerse por superadas.

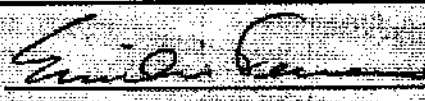
4. NOVEDAD

En cuanto a la objeción hecha por el Examinador al respecto de la falta de novedad de la reivindicación 8, me permito poner de presente que dada la restricción realizada a la definición del sustituyente R1, y puesto que el grupo quinazolinilo ha sido eliminado, los compuestos de fórmula V son novedosos sobre lo revelado en D1.

Adicionalmente, en forma respetuosa solicitamos a ese Despacho tener como indicio de la novedad y nivel inventivo del objeto bajo estudio, el IPRP de la presente solicitud donde se estableció que la materia reivindicada es novedosa e inventiva sobre el documento US4539323.

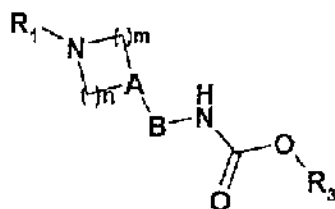
5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego descriptivo como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada cumpliendo así con las disposiciones de los artículos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisión 486.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, F-75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 05.110.295	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Compuestos **caracterizados** porque responden a la fórmula general (I)



(I)

en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR₂ en el cual R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR₂;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo C₁₋₈;

R₁ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, tienopirimidinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, furopiridinilo, el grupo R₁ está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'';

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, fluorotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₆, azetidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, NH₂,NHR₆, NR₆R₇, NR₆COR₇, NR₆SO₂R₇, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, SO₂NR₆R₇ o -O- (alquileo-C₁₋₆) -O-;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la cual

222
132
R₄, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo -C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo-C₁₋₆,

en estado de base, ó de sal de adición con un ácido. ✓

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque:

A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2;

B representa un grupo alquilenos-C₁₋₈.

R₁ representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, naftalenilo;

el grupo R₁ está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R";

R' representa un átomo de halógeno, más particularmente un cloro, o un grupo nitro o fluoroalquilo-C₁₋₆;

R" representa un fenilo eventualmente substituido por uno o varios grupos, idénticos o diferentes entre sí, elegidos entre un átomo de halógeno, o un grupo ciano, alcoxi-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆,

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la cual

R₄ representa un átomo de hidrógeno y

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇, alquilenos-C₁₋₆;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque:

A representa un grupo CR₂, en el cual R₂, representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo;

m representa un número entero igual a 1 ó 2 y n representa un número entero igual a 1 ó 2;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₄;

133

R₁, representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R₁ está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R";

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo-C₁₋₆, un alcoxi-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, pirrolidinilo, NH₂, NR₂R₇, COR₆;

R" representa un fenilo, imidazolilo, o piridinilo;

el o los grupos R" están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHIR₄CONIR₅ en la cual

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenilo-C₁₋₆;

R₆ y R₇ representan independientemente entre si un grupo alquilo-C₁₋₆,

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3 **caracterizado** porque:

A representa un grupo CR₂ en el cual R₂ representa un átomo de hidrógeno;

m es igual a 2 y n es igual a 2;

B representa un grupo etilo;

R₁ representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R₁ está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R";

204
134
R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo-C₁₋₆, un alcoxi-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₁₋₆, pirrolidinilo, NH₂, NR₆R₇, COR₆;

R'' representa un fenilo, imidazolilo o piridinilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la cual

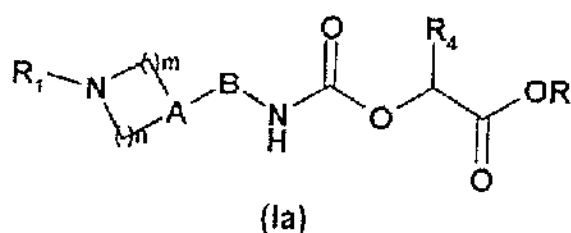
R₄ representa un átomo de hidrógeno y

R₅ representa un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo-C₁₋₆;

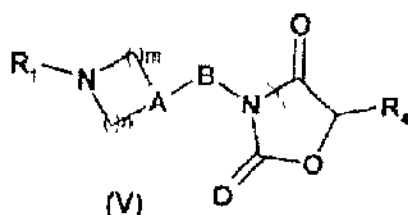
en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (Ia).



en la cual n, m, A, B, R₁ y R₄ son tal como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y R representa un grupo metilo o etilo, por aminolisis por medio de una amina de fórmula general R₅NH₂ en la cual R₅ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

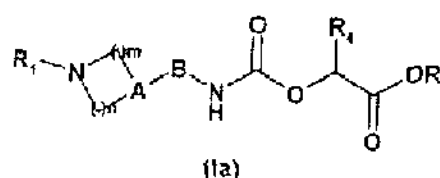
6. ¹³⁴Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque comprende la etapa que consiste en transformar el derivado oxazolidin-diona de fórmula general (V)



en la cual n , m , A , B , R_1 y R_4 son tal como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

por aminolisis por medio de una amina de fórmula general R_5NH_2 en la cual R_5 es tal como ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1

7. Compuesto **caracterizado** porque responde a la fórmula general (Ia) ,



en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} ;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo- C_{1-8} ;

R_1 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazolilpirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolpiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo;

el grupo R_1 está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcozi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} alquileno- C_{1-6} azetidino, piperidino, pirrolidino, morfolino, piperazino, azepino, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ o $-O$ -alquilen- C_{1-6} - O ;

R'' representa un fenilo, imidazolo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo;

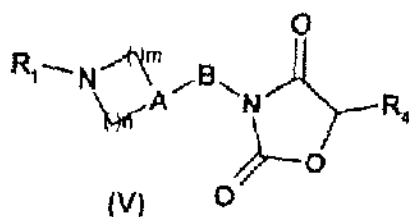
el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' , idénticos o diferentes entre sí,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R representa un grupo metilo o etilo.

8. Compuesto **caracterizado** porque responde a la fórmula general (V),



en la cual:

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 , en el cual R_2 , representa un átomo de hidrógeno, de flúor ó un grupo hidroxilo,

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilen- C_{1-8} ;

R_1 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo,

naftiridinilo, tienopirimidinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, fuopiridinilo,

el grupo R_1 está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-6} , azetidino, piperidino, pirrolidino, morfolino, piperazino, azepino, NH_2 , $NIIR_6$, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ o -O-alquilenos- C_{1-6} -O-;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirazino, piridazino o pirimidino;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' , idénticos o diferentes entre sí,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} ;

9. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

SSL0142 - Additional in vitro and in-vivo data

In vitro

IC₅₀ values (concentration that inhibits 50% of the control enzymatic activity of FAAH)

Compound No.	IC ₅₀ (nM)
47	85
126	113
166	87
39	785
130	32
136	31
157	22
158	120
85	22

229
139In vivo

Analgesia test - Number of tractions induced with PBQ

Compound No.	Reduction in the number of tractions (%)
47	-63% (b)
126	-43% (b)
166	-62% (a)
39	-42% (c)
130	-53% (a)
157	-44% (d)
154	-56% (b)
155	-67% (a)
159	-50% (b)

(a) 1 mg/kg p.o. at 2 hours;

(b) 3 mg/kg p.o. at 1 hour;

(c) 1 mg/Kg p.o. at 1 hour;

(d) 10 mg/Kg p.o. at 1 hour;

(e) 3 mg/kg p.o. at 2 hour;

140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05-110295
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	1 1 3 4 2
	Folios	004

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR2004/001102

Fecha de Presentación Internal. 06/05/2004

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

<u>Descripción:</u>	Folios <u>58-138 y 154-158</u> como se radicó inicialmente
	Folio <u>214</u> como se radicó el 28-11-2006
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>139-153</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>196-210</u> como se radicó el 28-11-2006
	Folios <u>221-227</u> como se radicó el 16-09-2009
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> FR, 03/05540 07-05-2003
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios <u>216-219 y 228-229</u> como se radicó el 16-09-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIPERIDINIL Y PIPERAZINIL-ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos inhibidores de la enzima amidohidrolasa de los ácidos grasos (FAAH), para bloquear la vía de degradación de endocannabinoides y aumentar el porcentaje tisular de éstos; siendo así útiles dichos compuestos para tratar condiciones en las que están implicados los cannabinoides endógenos, tales como dolor agudo y crónico, condiciones inflamatorias (como artritis, osteoartritis), patologías neurológicas y psiquiátricas (como depresión, ansiedad), enfermedades neurodegenerativas (como Parkinson, Alzheimer, demencia) entre otras (folio 129-135; pág. 72-79).