

252

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRETERA
BOGOTÁ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Teléfono: (57-1) 347 3611
Teléfono: (57-1) 211 8650
) 700 4814
) 381 9660

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



No. 05-111848- -00007-0000

Fecha: 2009-05-26 16:47:06 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 13

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05111848
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "DIHIDROQUINAZOLINA
SUSTITUIDA CON PROPIEDADES ANTIVIRALES"
Solicitante : AICURIS GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/517, A61P 031/022, C07D 239/084
Fecha de solicitud : Noviembre 2 de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 2300 notificado por fijación en lista del 27 de Febrero de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 2300 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 Se redacta una nueva reivindicación 16, en la cual se limita el sustituyente R⁹ a metilo o etilo y se especifica la reacción que se lleva a cabo con una base en un disolvente inerte, a un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

3.1.2 Se borran del nuevo pliego reivindicatorio las anteriores reivindicaciones 17, 19, 20, 21 y 22.

3.1.3 Se agrega una nueva reivindicación 18 para definir un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) para los casos en que el sustituyente R⁹ es terc-butilo. En esta nueva reivindicación se especifica que la reacción se lleva a cabo con un ácido en un disolvente inerte, a un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal.

4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que el documento D1 (Tetrahedron Letters, Vol 38, No. 50 pp 8651-8654) afecta el nivel inventivo de la presente invención porque dicho documento presenta compuestos con estructuras similares a la de los compuestos de la presente solicitud, encontrando que la única diferencia que existe es que los compuestos de la presente solicitud comprenden un anillo piperazina con aril sustituido en cambio de una piperidina no sustituida y sustituciones en los anillos. Por lo tanto, de acuerdo con el Examinador, es evidente que una persona versada en la materia con el documento D1 pueda obtener los compuestos que se reivindican en la presente invención al usar otras sustituciones en el anillo 3,4 dihidroquinazolina, encontrando que dichos compuestos se presentan como una alternativa.

Además menciona el examinador que el problema técnico objetivo fundamental de la presente solicitud es obtener dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra el citomegalovirus y que por lo tanto queda plenamente resuelto con las estructuras químicas de la anterioridad encontrada, pues es evidente para el experto en la materia que con el documento D1, se obtendrían los compuestos de la solicitud presentada, careciendo de habilidad inventiva con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar, el problema técnico a resolver en la presente invención es proveer compuestos que tengan una actividad antiviral y en particular, una actividad antiviral contra el citomegalovirus humano y en contra de la familia del virus del Herpes.

Así entonces, se debe tener en cuenta que el documento D1 no menciona en absoluto ninguna actividad antiviral potencial de los compuestos que este reivindica. Por lo tanto, una persona versada en la materia no usaría el documento D1 como el más cercano en el estado del arte pues no es posible encontrar allí compuestos con actividad antiviral. Cuando el examinador menciona que los compuestos de D1 y los de la presente solicitud tienen similitudes superficiales es inconsecuente con el análisis de nivel inventivo por cuanto los compuestos

revelados en D1 no resuelven el mismo problema técnico, tal y como lo muestran los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Entonces, si una persona versada en la materia no tiene prueba de, por ejemplo, una actividad antiviral en un compuesto conocido no puede ser obvio para esa persona usar dicho compuesto como punto de partida en la búsqueda de compuestos que tengan dicha actividad antiviral. Además, no existe razón o sugerencia que permita entender por qué una persona versada en la materia habría de escoger un compuesto en particular de una gran lista de compuestos que también son conocidos para desarrollar la solución al problema técnico planteado.

Por lo tanto, es claro que las similitudes que encuentra el examinador entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D1 sólo son predicables a partir de un análisis *a posteriori de la invención*, lo cual se encuentra prohibido dentro del estudio del nivel inventivo de las solicitudes de patente, de acuerdo con el Manual Andino.

Además de lo anterior, se debe tener en cuenta que los compuestos de D1 solo tienen similitudes superficiales con los compuestos de la presente invención. Los compuestos de D1 presentan un anillo de piperidina no sustituido en la posición 2 del anillo de dihidroquinazolina, mientras que los compuestos de la presente solicitud presentan una piperazina aril sustituida que opcionalmente puede llevar más sustituyentes en el anillo de piperazina o en el anillo aril en esta posición. Esta diferencia muestra de forma clara que una persona versada en el arte no esperaría que los compuestos de D1 y de la presente invención tuvieran propiedades similares y por lo tanto no se podría decir que una persona versada en el tema podría sustituir de forma directa la piperidina de D1 con piperazinas aril sustituida de los compuestos de la invención para obtener actividades antivirales tal y como se presenta en la invención.

Por lo tanto, se puede concluir que los compuestos de la presente solicitud son inventivos en vista de D1 porque no presentan cada una de las características que se enseñan en la solicitud de mi representada y tampoco indican de forma directa o indirecta cómo llegar a compuestos con las mismas propiedades antivirales de la presente invención.

Junto con lo anterior, es bueno aclarar que los compuestos de la presente solicitud deben llevar al menos un sustituyente más en el fenilo en la posición 3 de la hidroquinazolina, mientras que los compuestos de D1 no llevan sustituyentes en el fenilo aumentando de esta forma las diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, mostrando de esta forma que sería menos obvio para una persona versada en el tema encontrar propiedades similares entre los compuestos de D1 y los de la presente solicitud.

259

CAVELIER

ABOGADOS

Con lo anterior, es claro que D1 no es una anterioridad válida para el estudio del nivel inventivo de la presente invención porque no solamente esta dirigido a la solución de un problema técnico diferente sino que no enseñan o sugieren las enseñanzas de la presente invención.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor del nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que el documento citado por su Despacho no es una anterioridad válida para que se afecte dicho requisito.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por dieciocho (18) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Comprobante de pago por tres (3) reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$ 75000.00.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-15381-843-001-6
LMAILMAID-150129WPC15381
No. M-2009-150129LMA

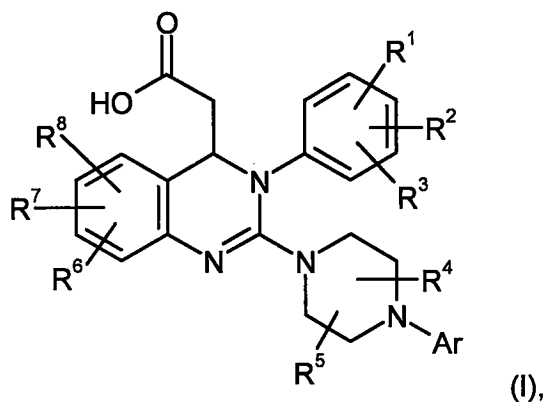
40

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: AICURIS GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Friedrich-Ebert Strasse 475, 42117 Wuppertal, Alemania Domicilio: 42117 Wuppertal, Alemania 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: <u>05.111.848</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 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. <u>09-31.609</u> Fecha: <u>27 de abril de 2009</u> Comprobante de pago No. <u>09-31.610</u> Fecha: <u>27 de abril de 2009</u> Comprobante de pago No. <u>09-31.611</u> Fecha: <u>27 de abril de 2009</u>	
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. Compuesto de fórmula



en la que

Ar representa arilo, pudiendo estar el arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, pudiendo estar el alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo,

o dos de los sustituyentes del arilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y un tercer sustituyente eventualmente presente se selecciona independientemente de los grupos citados,

R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R³ representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo

o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo

o

los restos R⁴ y R⁵ en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono exactamente opuestos y forman un puente metileno sustituido eventualmente con 1 a 2

grupos metilo,

R⁶ representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆ amino y nitro,

o dos sustituyentes en el fenilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente presente se selecciona independientemente de los grupos citados,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, flúor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro, trifluorometilo o alquil C₁-C₃ sulfonilo,

o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo

y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,

- R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, flúor o cloro,
R² representa hidrógeno,
R³ representa metilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,
R⁴ representa hidrógeno,
5 R⁵ representa hidrógeno,
R⁶ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxí,
R⁷ representa hidrógeno
y
R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

10

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

15

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R¹ representa metoxi.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto respecto al punto de unión del anillo fenilo.

20

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 6, caracterizado porque R² representa hidrógeno.

25

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o *terc*-butilo.

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

30

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R¹ está unido por la posición orto al anillo fenilo con respecto al punto de unión del anillo fenilo y R³ está unido al anillo fenilo por la posición meta opuesta a R¹ con respecto al punto de unión del anillo fenilo.

35

11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, caracterizado porque R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

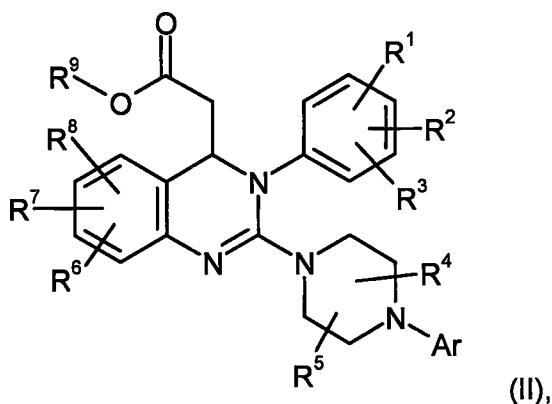
12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R⁶ representa flúor.

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 12, caracterizado porque R^7 representa hidrógeno.

14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 13, caracterizado porque R^8 representa hidrógeno, metilo o flúor.

15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 14, caracterizado porque Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro.

16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que

Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen el significado dado en la reivindicación 1

y

R^9 representa metilo o etilo

con una base en un disolvente inerte, a un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

17. Medicamento que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula

D2
269

Review

The Recent Impact of Solid-Phase Synthesis on Medicinally Relevant Benzoannulated Nitrogen Heterocycles

Stefan Bräse,* Carmen Gil and Kerstin Knepper

*Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-53121 Bonn, Germany*

Received 7 November 2001; accepted 7 January 2002

Dedicated to Professor Dr. Heinrich Wamhoff on the occasion of his 65th birthday

Abstract—Benzoannulated heterocycles such as benzodiazepines and indoles can be prepared efficiently through cyclization on solid supports, although no single approach is currently universal for the preparation of all benzoannulated *N*-heterocycle chemistries. In this review, a number of synthetic strategies for the generation of benzoannulated nitrogen heterocycles using resin-bound substrates have been described. Classical heterocycle forming reactions such as the Fischer indole, the Bischler–Napieralski tetrahydroisoquinoline, the Pictet–Spengler tetrahydro- β -carboline, the Tsuge, the Nenitzescu and the Richter cinnoline reaction are presented. In addition, the Heck, Sonogashira, Wittig, Diels–Alder, and olefin metathesis reactions have been also used. Multi-component reactions such as the Grieco three-component assembly have been exploited for the synthesis of heterocycles. Cyclative cleavage from the solid support is particularly suitable for the synthesis of heterocycles while particular emphasis has been focused on the synthesis of libraries and the use of combinatorial chemistry techniques. In addition, the most relevant pharmacological properties of benzoannulated nitrogen heterocycles are included. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

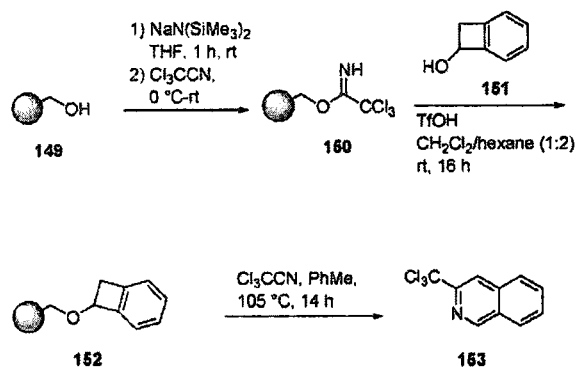
Contents

Introduction	2416
Benzoannulated five-membered heterocycles	2417
Indoles and related heterocycles	2417
Benzimidazoles	2420
Benzotriazoles	2421
Indazoles	2421

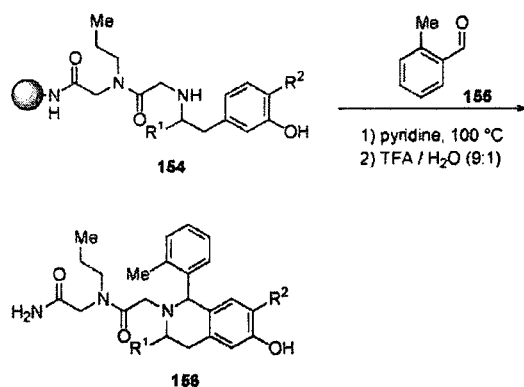
Abbreviations: Ac, acetyl; AMEBA, acid-sensitive methoxy benzaldehyde linker; BOP, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate; BSA, bis(trimethylsilyl)acetamide; CSA, 10-camphorsulfonic acid; DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DCC, *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide; DIC (DIPC), *N,N'*-diisopropylcarbodiimide; DMA, *N,N'*-dimethylacetamide; DMAP, 4-dimethylaminopyridine; DMF, *N,N*-dimethylformamide; DMSO, dimethylsulfoxide; DNA, deoxyribonucleic acid; EDC, (3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide; Fmoc, fluorenylmethyloxycarbonyl; HATU, *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,4,4-tetramethyluronium-hexafluorophosphate; HBTU, 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate; HEPS, 2-hydroxyethyl polystyrene; HIV, human immunodeficiency

virus; HOAt, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; HOBt, *N*-hydroxybenzotriazole; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; HTS, high throughput screening; Ms, mesyl; NMP, *N*-methylpyrrolidinone; PyBroP, bromotris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate; SPOS, solid phase organic synthesis; TBTU, 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate; Tf, trifluoromethylsulfonyl; TFA, trifluoroacetic acid; THF, tetrahydrofuran; THP, tetrahydropyranyl; TMOF, trimethylorthoformate; TPCD, [Co(pyridine)₄ (HCrO₄)₂]; Trt, trityl; Ts, tosyl.

*Corresponding author. Fax: +49-228-739608; e-mail: braese@uni-bonn.de



Scheme 21. Traceless solid-phase synthesis of isoquinoline **153** by Diels-Alder reaction according to Craig et al.¹³⁷



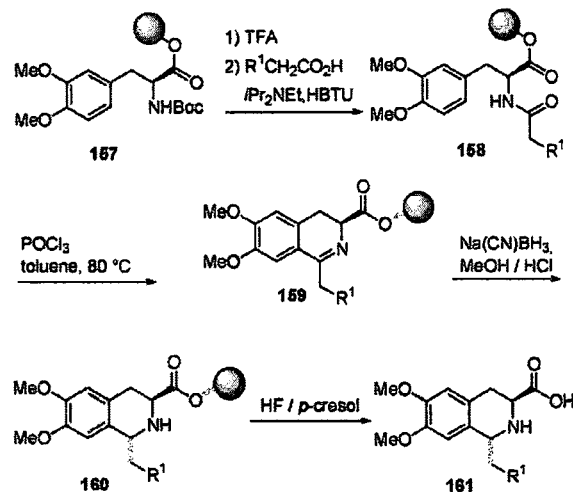
Scheme 22. Solid-phase synthesis of tetrahydroisoquinolines **156** by Hutchins et al.¹³⁸

Meutermans et al. deprotected the linked Boc-protected *L*-3,4-dimethoxyphenylalanine **157** and acylated it to yield **158** (Scheme 23). The cyclization took place by a Bischler–Napieralski reaction and gave the imine **159**. The reduction of the imine **159** and cleavage from the solid support yielded the tetrahydroisoquinolines **161** in high yield and good purities.

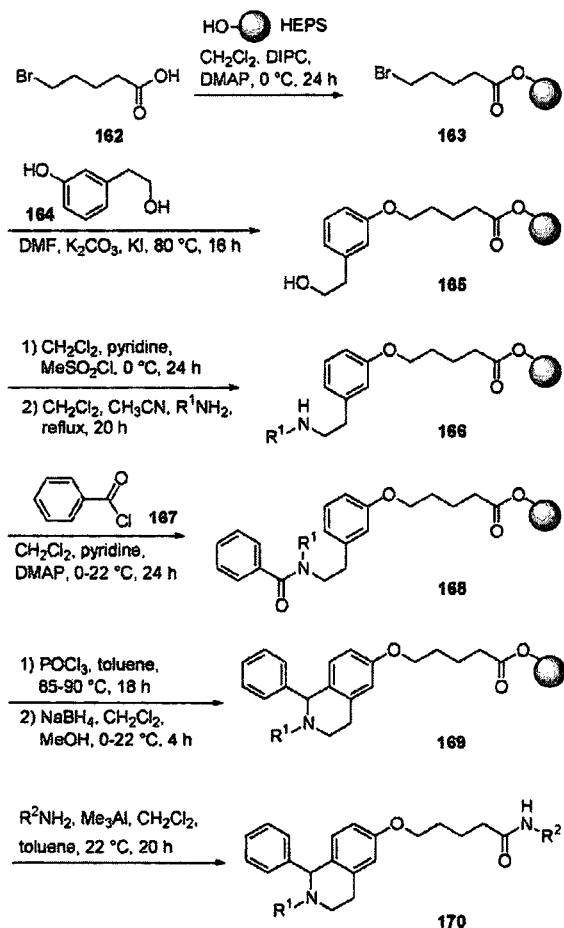
Röfling et al. started with bromocarboxylic acid **162**, which was connected to 2-hydroxyethylpolystyrene resin by esterification (Scheme 24). After a nucleophilic substitution **165**, the system was activated, so that the phenethylamine could be elaborated. The amine was connected to chlorobenzoic acid. Parallel Bischler–Napieralski type ring closure and iminium ion reduction furnished the isoquinoline skeleton. Cleavage of the solid support resulted the tetrahydroisoquinoline amide **170**. Röfling et al. produced a library of 24 tetrahydroisoquinoline amides by this synthetic pathway.¹⁴⁰

Quinazolines

Quinazolines are widely used as antitumorals, for example **171**,^{141–143} although they exhibit also a wide range of biological properties as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-1,¹⁴⁴ antibacterial agents **172**,¹⁴⁵ phosphodiesterase 5 inhibitors¹⁴⁶ and antagonist for the human adenosine A(3) receptor¹⁴⁷



Scheme 23. Solid-supported Bischler–Napieralski reaction by Meutermans et al.¹³⁹



Scheme 24. Solid-supported Bischler–Napieralski reaction by Röfling et al.¹⁴⁰

with potential action as anti-inflammatory, anti-asthmatic or anti-ischemic agents. This heterocycle is present also in the agent for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia Trimetrexate (**173**),¹⁴⁸ in Anagrelide¹⁴⁹ that can be used for the treatment of thrombocythaemia,¹⁵⁰ in Prazosin (**174**)¹⁵¹ (Fig. 9) used in benign

prostatic hyperplasia, and in the antihypertensive agent Ketanserin.¹⁵² There are three different pathways described for the synthesis of quinazolines. Cobb et al., Zhang et al. and Makino et al. took a cyclocondensation as the key step.^{153–157} As shown in Scheme 25, Makino also used a cycloaddition for the construction of the quinazoline skeleton.¹⁵⁸

Cobb et al. described a two-step reaction for quinazolines.¹⁵³ In the first step, hydroxymethylpolystyrene (**149**) was reacted with ethyl oxalylchloride to the ethyl-oxalate linkage **182**, as shown in Scheme 26. The

cyclocondensation with the benzamide resulted in the linked quinazoline **184**, which was cleaved from the solid support by treatment with trimethylsilyliodide and finally decarboxylated hydrochloric acid.

Makino et al. synthesized various quinazolines by cycloaddition of anthranilamides with orthoformates.¹⁵⁸ As shown in Scheme 27, the solid-support **186** was treated with *p*-nitrobenzoic acid (**187**) to give **188**. The nitro group was reduced to the amine and transformed with the acid chloride **190** to the amide **191**. After cyclocondensation and cleavage of the solid support, the quinazolines **193** were produced in very high purities (> 95%).

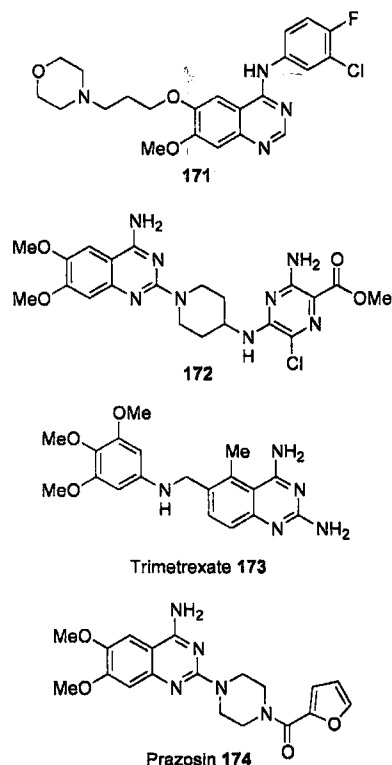
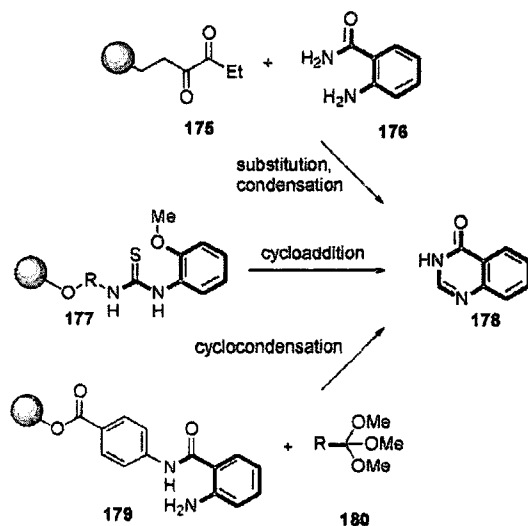
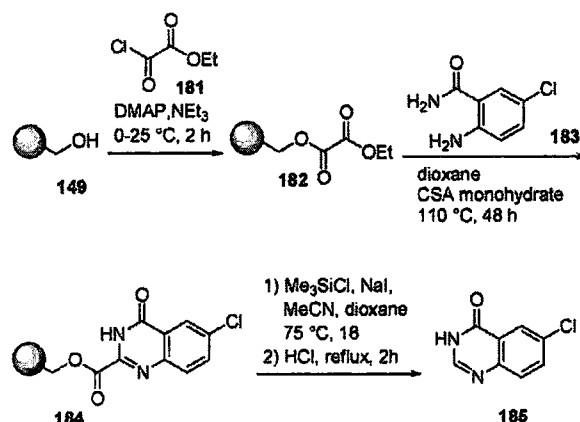


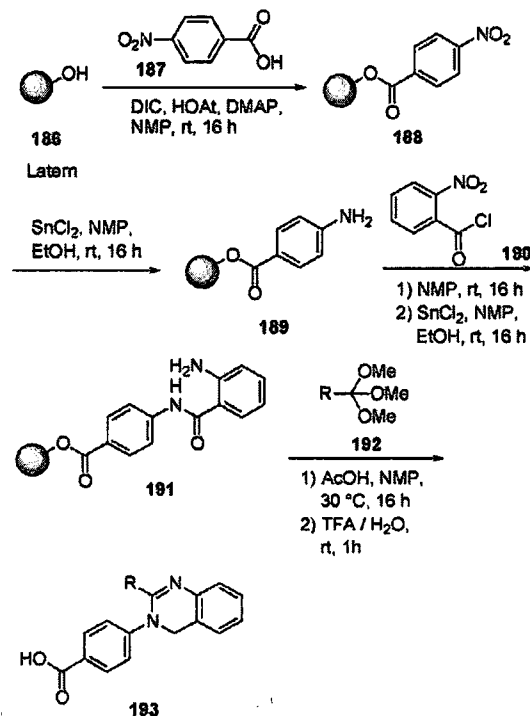
Figure 9. Relevant molecules with quinazoline moiety.



Scheme 25. Pathways to quinazolines.



Scheme 26. Synthetic pathway to quinazolines **185** described by Cobb et al.¹⁵³



Scheme 27. Solid-phase synthesis of quinazolines **193** using a cyclocondensation by Makino et al.¹⁵⁸

A Y COMERCIO ACIONES

6448

Modelo de Utilidad ☐

Cap. II ☐

4103

fundamento en el artículo 45
Andina, se le comunica:

mo se radicó inicialmente

se radicó inicialmente
se radicó inicialmente

12.9

s con propiedades antivirales"

inazolinas sustituidas con
egalovirus.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO

Radicación	05-111848
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	006448
Folios	07

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/004103

Fecha de Presentación Internal. 17/04/2004

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

Descripción: Folios: 66 a 166 y 174 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 167 a 173 como se radicó inicialmente
Folios 261 a 265 como se radicó inicialmente

Prioridad: Folios: 01
02/05/2003, DE, 10319612.9

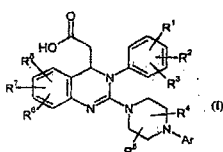
Respuesta del solicitante: Folios: 256 a 259

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "Dihidroquinazolininas sustituidas con propiedades antivirales"

Problema Técnico Planteado: obtener dihidroquinazolininas sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra citomegalovirus.

Solución: Un compuesto de fórmula:



IPC: C07D 239/84, A61K 31/517

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere a los solvatos y a los solvatos de las sales del compuesto de fórmula I, sin encontrarse sustentados en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 se refiere al sustituyente arilo, enuncia que con los átomos de carbono a los que están unidos, *se forman entre otros un anillo de ciclopentano, o un anillo de ciclohexano*, sin encontrarse sustentados en el capítulo descriptivo.

Se refiere además en la reivindicación 1, a *un tercer sustituyente eventualmente presente y que se selecciona de los grupos citados*, encontrándose de forma general y amplia.

La reivindicación 16 se refiere al *procedimiento de preparación del compuesto de fórmula I a un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la del reflujo del disolvente a presión normal*, encontrándose dicho intervalo de forma imprecisa, frente a las temperaturas empleadas.

La reivindicación 18 en cuanto al procedimiento de preparación empleando un ácido, con sus respectivos intervalos de temperatura, no se encuentra descrita.

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: 24 de Abril de 2003

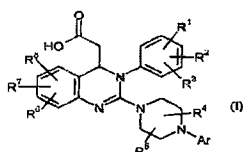
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24/04/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Tetrahedron Letters, Vol 38, No 50 pp 8651-8654	"Solid-Phase Synthesis of 3,4-Dihidroquinazoline"	1997
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry 10 (2002) 2415-2437	The recent impact of solid-phase synthesis on medicinally relevant benzoannelated nitrogen heterocycles	2002

7. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

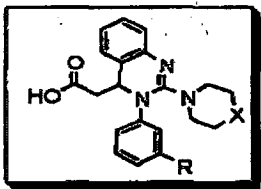
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula:



27M

El Estado de la Técnica más cercano es **D1**, que da a conocer la síntesis en fase sólida del compuesto 3,4-dihidroquinazolina donde se encuentra divulgado el compuesto (8) (Ver página 8652):



8

El compuesto objeto de esta solicitud se diferencia de las estructuras químicas de **D1**, en el empleo de un anillo de piperazina sustituida con arilo en vez de una piperidina no sustituida, en las sustituciones sobre los anillos.

El hecho de incluir un anillo de piperazina con un arilo sustituido en los compuestos que se daban a conocer en **D1**, causa que los compuestos tengan actividad antiviral preferiblemente contra citomegalovirus y herpes. El Problema Técnico Objetivo era obtener dihidroquinazolininas sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra citomegalovirus.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, pues enseña que los anillos de quinazolina poseen actividad antiviral (Ver páginas 2425, primera columna, último párrafo y página 2426)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de “obtener dihidroquinazolininas sustituidas con propiedades antivirales, especialmente contra citomegalovirus”, realizaría reemplazos como “un anillo de piperazina sustituido con un arilo” en los compuestos que se enseñan en **D1**, de acuerdo con la actividad divulgada como antiviral para compuestos análogos con un anillo central de quinazolina, como se enseña en **D2**, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2-18 no mencionan alguna característica que haga inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Tetrahedron Letters, Vol 38, No 50 pp 8651-8654	1-18	Nivel Inventivo
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry 10 (2002) 2415-2437	1-18	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante expresa en el Folio 257 que los compuestos además sirven como antivirales contra el herpes de acuerdo con el problema objetivo. Los ensayos realizados por el solicitante sólo se refieren a citomegalovirus, siendo una forma de

225

herpes virus, por lo tanto sólo se deja el problema técnico objetivo como se encuentra sustentado.

El solicitante además enuncia en el Folio 257 que los compuestos de la anterioridad no mencionan ninguna actividad antiviral.

Aunque los compuestos mencionados en D1, no reportan actividad biológica como antivirales, si divulga su potencial como compuestos activos para usar en diferentes tratamientos (Folio 249), de tal forma que el experto en la materia de acuerdo con la estructura más cercana y conociendo que los compuestos análogos de quinazolina poseen actividad antiviral, partiría de la estructura química y realizaría las modificaciones en la estructura de acuerdo con los conocimientos en química orgánica.

El solicitante en el Folio 258 se refiere a que las estructuras químicas poseen similitudes superficiales

Los compuestos presentan anillos los cuales pueden ser reemplazados por análogos, de acuerdo con los conocimientos de bioisosteria de un experto medio en la materia pues el anillo de piperidina es análogo de la piperazina.

El solicitante en el Folio 161 presenta los datos de actividad biológica de los compuestos objeto de la invención, mediante el ensayo de citopatogenicidad anti-HCMV (anti-citomegalovirus humano), presentándose valores significativamente diferentes en su actividad biológica: por ejemplo el compuesto 29 presenta un valor de 47µM NHDF, mientras el compuesto presenta un valor 12 µM NHDF.

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 persistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Quiese 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
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 4 MAYO 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 0773	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---